Der Beitrag der Knochenbiopsie zur Diagnose, Prognose und Therapie der Myelomkrankheit

Peter Gierster

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547028_0020

Aus der Abteilung für Knochenmarksdiagnostik an der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München (Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn) und aus der Abteilung Hämatomorphologie am Institut für Hämatologie der Ges. f. Strahlen- und Umweltforschung mbH, München
(Vorstand: Prof. Dr. R. Burkhardt)

Der Beitrag der Knochenbiopsie zur Diagnose, Prognose und Therapie der Myelomkrankheit

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Peter Gierster
aus Pilsting
1981

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter :	Prof. Dr. R.Burkhardt
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. E.Buchborn
Dekan :	Prof. Dr. W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 30. 7. 81

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

UNIV. LEIDEN BIBL.

Gewidmet meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis Seite

A. Einleitung 1

B. Literaturübersicht 2

1. Der Beitrag der Röntgendiagnostik bei multiplem Myelom 2

1.1. Die Häufigkeit und diagnostische Wertigkeit typischer Röntgenologischer Erscheinungsformen 2

1.2. Das Röntgenbild des Beckens 10

1.3. Röntgenveränderungen bei Frühmyelom 11

1.4. Der diagnostische Beitrag der Szintigraphie 14

Zusammenfassung 16

2. Der Beitrag der biochemischen Diagnostik 18

2.1. Die Häufigkeit und diagnostische Wertigkeit typischer Laborparameter 18

Zusammenfassung 26

2.2. Differentialdiagnose der Paraproteinämie 27

2.2.1. fakultativ-paraproteinämische Hämoblastosen 27

2.2.2. benigne monoclonale Gammopathie 31

Zusammenfassung 33

3. Der Beitrag der morphologischen Knochenmarksdiagnostik 40

3.1. Häufigkeit und diagnostische Wertigkeit cytologischer Befunde 40

3.1.1. Der relative Knochenmarksanteil der Plasmozytose 40

3.1.2. Qualitative cytologische Befunde 41

Zusammenfassung 48

Seite

3.2. fluoreszenzoptische Befunde 48
3.3. elektronenoptische Befunde 49
3.4. cytochemische Befunde 51
3.5. histologische Befunde 52

Zusammenfassung 55

4. Beiträge zur Prognosestellung, Stadieneinteilung und Therapiekontrolle des multiplen Myeloms 60

4.1. Prognose des multiplen Myeloms 60

4.1.1. Biochemische Veränderungen und Prognose 61
4.1.2. Morphologische Befunde und Prognose 63

4.2. Beiträge zur Stadieneinteilung 65
4.3. Problem der Therapiekontrolle beim Plasmozytom 68

Zusammenfassung 70

C. Material und Methoden 71

1. Patientengut 71
2. Untersuchungsgegenstand -die Histobiopsie 76

2.1. Biopsietechnik 76

3. Untersuchungsgang 77

3.1. Histologische Untersuchung 77

3.1.1. Morphometrie 77
3.1.2. Qualitative und semiquantitative Untersuchung 79
3.1.3. Beurteilung der histologischen Parameter 83

3.2. Klinische Befunde 87
3.3. Datenerfassung und Auswertung 91
3.4. Statistische Methodik 92

D. Ergebnisse 93

1. Befunde bei gesichertem Myelom (ohne Therapie) 93

		Seite
1.1.	Klinische Befunde und Vorgeschichte	93
1.1.1.	Leitsymptome, die zur Myelotomie führten	93
1.2.	Ergebnisse der histologisch-morphometrischen Untersuchungen	96
1.2.1.	Morphologie der Knochenmarksplasmozytose	96
1.2.1.1.	zytologische Befunde	96
1.2.1.2.	Histomorphologie der Plasmazellinfiltration	99
1.2.1.3.	Plasmazellinfiltration und klinische Befunde	100
1.2.2.	Morphologie und Klinik der übrigen Knochenmarksveränderungen	106
1.2.2.1.	Quantitative Betrachtung des Knochenmarks	106
1.2.2.2.	Knochenmarksveränderungen und klinische Befunde	110
1.2.3.	Morphologie und Klinik der Knochenveränderungen	113
1.2.3.1.	Quantitative Strukturanalyse des Knochengewebes	113
1.2.3.2.	Knochenstruktur und radiologische Befunde	114
1.2.3.3.	Knochenstruktur und Biochemie	117
1.2.4.	Stadieneinteilung des gesicherten multiplen Myeloms mit Hilfe histomorphologischer Parameter	123
1.2.4.1.	Definition	123
1.2.4.2.	Morphologie der Plasmazellinfiltration - Stadieneinteilung und histobioptische Daten des Infiltrates	124
1.2.4.3.	Knochenmarksbefall und Veränderungen des übrigen Knochenmarkparenchyms	125

Seite

1.2.4.4. Knochenmarksbefall und Knochenumbau 128

1.2.4.5. Knochenmarksbefall und klinische Befunde 130

1.3. Morphologische und klinische Aspekte der Zytostatikatherapie bei der Patientengruppe gesichertes multiples Myelom 134

2. Der Beitrag der Myelotomie zur Differentialdiagnose der Plasmozytose 141

2.1. Vergleich der Patientengruppe "reaktive Plasmozytose" mit der Gruppe "Myelomfrühstadien" 141

2.1.1. Zytologische Merkmale der Plasmozytose im Vergleich 141

2.1.2. Histologische Merkmale der Plasmozytose im Vergleich 143

2.1.3. Übrige histobioptische Daten im Vergleich 146

2.2. Histobioptische und klinische Befunde bei der Patientengruppe "monoklonale Paraproteinose" 148

2.2.1. Knochenmarksbefall in der Biopsie und die diagnostische Wertigkeit 148

2.2.2. Knochenmarksbefall im Vergleich zu histologischen und klinischen Befunden 152

2.2.3. Myelotomie und Ergebnisse der Sternalpunktion 157

E. Diskussion 158

1. Der diagnostische Beitrag der Beckenkammbiopsie bei Patienten mit multiplem Myelom 159

2. Strukturelle Charakteristik der Veränderungen des Markgewebes 163

3. Strukturelle Charakteristik des Knochengewebes 164

4. Das klinische Bild des multiplen Myeloms und die Korrelation zu histomorphologischen Veränderungen 166

Seite

5. Mark- und Knochenveränderungen als Ausdruck der Tumorkrankheit 169

6. Beitrag der Myelotomie zur Therapiekontrolle des multiplen Myeloms 174

F. Zusammenfassung 175

G. Literaturverzeichnis 177

A. Einleitung:

Die Diagnose "multiples Myelom" wird immer häufiger und frühzeitiger gestellt. Paradoxerweise aber haben die zahlreichen biochemischen, morphologischen und radiologischen Methoden, die eine Früherkennung so sehr erleichtert haben, noch nicht im gleichen Maße auch die diagnostische Sicherheit vermehrt. Nach HÄLLEN (1966) ist die nicht-myelomatöse monoklonale "Gammopathie" etwa zwanzigmal häufiger als das Myelom. Als Ursachen kommen chronische Infekte, maligne Lymphome, andere Neoplasien und gutartig-monoklonale Vermehrungen von Plasmazellen durch unbekannte Ursachen in Betracht. In diesen Fällen bringt die biochemische Analyse allein bisher keine ausreichenden Entscheidungskriterien.

Die hypothetische Möglichkeit einer wirksameren Frühbehandlung scheitert somit vorerst am Problem der Differentialdiagnose. Auch für die fortgeschrittene Myelomkrankheit fehlen noch die Kriterien einer individuellen Stadien- und Malignitätsdiagnose als Voraussetzung besserer Behandlungserfolge.

Angesichts einer größeren Zahl von Knochenbiopsien von Myelom- oder doch myelomverdächtigen Kranken wurde daher die Aufgabe gestellt, in einer retrospektiven Studie nach morphologischen Merkmalen zur Ausfüllung dieser Lücken zu suchen. Wichtige Voraussetzungen hierzu waren erfüllt, da der größte Teil dieser Biopsien, mit neuen und verbesserten Methoden bearbeitet, von Kranken stammte, die einheitlich und sorgfältig biochemisch voruntersucht worden waren.

B. Literaturübersicht

1. Der Beitrag der Röntgendiagnostik bei multiplem Myelom

1.1. Die Häufigkeit und diagnostische Wertigkeit typischer röntgenologischer Erscheinungsformen

Zahlreiche ältere und neuere Arbeiten stimmen darüber überein, daß die meisten Myelomkranken früher oder später röntgenologisch erfaßbare Skelettveränderungen aufweisen, die häufig charakteristisch sind (BAYRD und HECK 1947; SCHINZ 1952; KUBOTA, SCHWARZ und PUTMAN 1956; BOYD 1966; WALDENSTRÖM 1970; OSSERMAN 1971; FATEH 1974; KYLE 1975; DAHLIN 1978). Die Zahlenangaben schwanken zwischen 75 % und 93 % (s. Tabelle). Nach SCHINZ (1952), DOMINOK (1971), SPJUT et al. (1971), FATEH (1974) und EDER (1978) ist das multiple Myelom der häufigste primäre Tumor des Knochenmarkes und bildet etwa 1/3 aller primären malignen Knochentumoren. Die diagnostische Wertigkeit der histologischen Knochen- und Markbefunde wird daher zweckmäßig vor dem Hintergrund der bekannten radiologischen Ergebnisse zu erörtern sein.

Tab.: 1 Häufigkeit radiologisch erfaßbarer Skelettveränderungen bei multiplem Myelom

Autor(en)		Fallzahl insges.	davon in %
BAYRD und HECK	1947	83	88
KUBOTA et al.	1956	60	93
WALDENSTRÖM	1970	130	85
KYLE	1975	845	79
DURIE und SALMON	1975	71	75
DAHLIN	1978	2.245	88

Die röntgenologischen Erscheinungsformen beim multiplen Myelom werden in 4 mehr oder weniger voneinander abgrenz-

bare Typen, die einzeln oder in Kombination vorkommen, eingeteilt (BATTS 1939; BAYRD et al. 1947; DOMINOK 1971; FATEH 1974; KYLE 1975; MURRAY et al. 1977; DAHLIN 1978):

1. die multiplen, scharf abgegrenzten Osteolysen; sogenannte Lochstanzdefekte
2. solitäre Osteolysen
3. diffuse Osteoporose ohne Herdbildung
4. sklerosierende Form und andere Sonderformen.

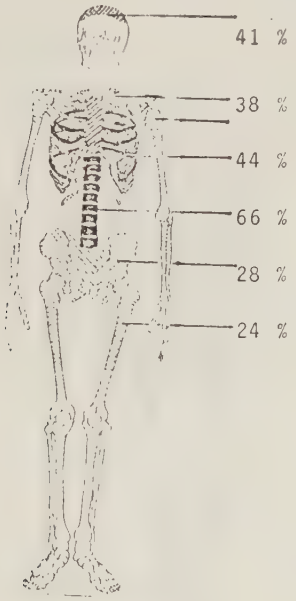
Ad. 1. Als charakteristisch für das multiple Myelom gilt die osteolytische, destruktive Form, die histomorphologisch vor allem durch Osteoklasie in der Nähe von Plasmazellinfiltraten geprägt ist (OSSERMAN 1971; MUNDY 1974; MURRAY et al. 1977)und erst in fortgeschrittenen Stadien auftreten soll, wenn auch im KM-Ausstrich deutliche Plasmazellinfiltration zu finden ist (DURIE 1974). Als einziger Forscher berichtet WALDENSTRÖM 1970 dagegen, daß bei 3 von 13 Patienten mit gesichertem multiplen Myelom nur ein spärlicher Myelomnachweis im Sternalpunktat trotz ausgeprägter röntgenologischer Veränderungen gelang.
"Im Generalisationsstadium ist das Röntgenbild sehr charakteristisch und leicht zu deuten" (SCHINZ 1952). Als typische, wenn auch nicht pathognomonische Veränderungen im Röntgenbild werden rundliche, umschriebene Osteolysen ohne jede reaktive Knochenneubildung oder Randsklerose, "Lochstanzdefekte", genannt, die nach SCHINZ 1966, BAYRD 1966 und DAHLIN 1978 mit einer Häufigkeit von 70 % - 78 % der Fälle mit gesichertem multiplem Myelom zu finden sind und die bei fortschreitender Erkrankung zur Konfluenz neigen (SCHINZ 1951; OSSERMAN 1971; FATEH 1974). Die Größe dieser Osteolysen variiert nicht nur von Fall zu Fall, sondern auch innerhalb der Skelettregionen, die typischerweise in der Reihenfolge der Aufzählung in abnehmender Häufigkeit befallen sind: Wirbelkörper, Rippen, Schädelkalotte, Beckenschaufeln, Sternum, proximaler Anteil der langen Röhrenknochen (SCHINZ 1952; CARSON et al. 1955; SPJUT et al. 1971; v. KOPPERFELS

1971; FATEH 1974; DAHLIN 1978). Die Veränderungen kommen im gesamten Skelett vor, vornehmlich aber im Bereich des roten Markes (MURRAY 1977). Zur Topographie und Häufigkeit siehe Abbildung 1 und Tabelle 2.
Zur Differentialdiagnose der Röntgenbefunde verweisen zahlreiche Autoren (HEISER und SCHWARTZMANN 1947; CARSON et al. 1955; GORYSNKI et al. 1961; WALDENSTRÖM 1970; DOMINOK 1971; FATEH 1974; THURN et al. 1977; MURRAY et al. 1977; DAHLIN 1978) auf die Schwierigkeiten in der Abgrenzung von der diffusen Knochenmarkskarzinose oder multiplen osteolytischen Knochenmetastasen bei Mamma-, Uterus-, Schilddrüsencarcinom oder Hypernephrom. Sie betonen auch die Notwendigkeit der Gewinnung von Knochenmarksmaterial, um die Diagnose zu sichern.

Ad. 2. Solitäre, cystische Skelettläsionen werden zumeist als erstes radiologisches Zeichen zu Beginn der Erkrankung mit einer Häufigkeit von 10 - 20 % gesichtet (OSSERMAN 1971), die früher oder später in einen multiplen Skelett-Befall übergehen (HEISER und SCHWARTZMANN 1947; BRÜCHER 1976; OSSERMAN 1974; FATEH 1974). Über die Verteilung der Plasmozytomherde im Skelettsystem gibt Abb.2 Auskunft. Wirbelsäule und Beckenschaufeln sind die bevorzugten Sitze (GRIFFITHS 1977). Zur Differentialdiagnose bemerkt DOMINOK (1971): "Stets wichtig ist der Ausschluß von Metastasen anderer Malignome. Dies trifft besonders für die solitäre Form zu, die zudem jede andere primäre Knochengeschwulst imitieren kann." ... "Der Plasmazellennachweis im Knochenmarksausstrich, ist das sicherste Kriterium für die Diagnose."

Ad. 3. In Kombination mit anderen Skelettläsionen findet sich osteoporotischer Knochenabbau mit Plattenwirbel-, Keilwirbel- und Fischwirbelbildung, oft in Gesellschaft mit Frakturen, bei Plasmozytom als häufigste röntgenologische Auffälligkeit (SCHINZ 1952; FATEH 1974). Osteoporose ohne Osteolysen ist selten. Über die Häufigkeit besteht in der Literatur keine Einigkeit. Daß 10 % der Patienten

Abb. 1 Topographie und Häufigkeit der Osteolysen im Röntgenbild beim multiplen Myelom (nach SCHINZ 1951, CARSON et al. 1955 und SPJUT et al. 1971)



Tab. 2 Osteolysen bei Patienten mit multiplen Myelom im Röntgenbild

	% insgesamt	% der Fälle mit pathologischer Fraktur
Wirbelkörper	66	62
Rippen	44	23
Schädel	41	/
Schultergürtel	38	7
Becken	28	5
Femur	24	11

nach CARSON et al. (1955) und SPJUT et al. (1971)

Abb. 2 Verteilung solitärer Osteolysen im Röntgenbild (aus Schinz 1952)

Schwarz = häufigste Lokalisation
Schraffiert = häufige Lokalisation
Kariert = ziemlich häufige Lokalisation
weiß = seltene Lokalisation

mit multiplem Myelom im Röntgenbild nur eine diffuse Osteoporose aufzeigen, stellt BOYD (1966) fest. WALDENSTRÖM (1970) schreibt, daß bei 60 % seiner Patienten mit Frühmyelom eine diffuse Osteoporose vorlag, und daß vor Diagnosestellung durch Knochenmarksaspiration und laborchemische Untersuchungen die Diagnose "Altersosteoporose" gestellt worden sei. Auch OSSERMAN (1971) weist auf die Diskrepanz zwischen dem Röntgenbefund einer "diffusen Osteoporose" und dem Knochenmarksbefund hin. Er schreibt: "in vielen Fällen ist ein negatives Röntgeno gramm oder nur diffuse Osteoporose zu beobachten, während gleichzeitig in der Histologie diffus verbreitete Infiltration von Myelomzellen zu sehen ist mit gleichzeitiger allgemeiner Verdünnung der Trabeculae, die aber noch nicht mit Standard-Röntgenmethoden erfaßbar ist. "Im Patientengut von DURIE et al. (1975) fanden sich 10 % der Fälle mit diffuser Osteoporose ohne weitere röntgenologische Veränderungen. KYLE (1975) beobachtete in einer Serie von 869 Fällen mit multiplem Myelom in 13 % nur Osteolysen, in 6 % nur diffuse Osteoporose, in 3 % nur Frakturen, in 57 % Osteoporose gemischt mit Osteolysen und in 21 % ein normales Röntgenogramm. 1977 betont GRIFFITHS, daß die diffuse Osteoporose beim multiplen Myelom eine "klassische" Manifestationsart im Röntgenbild sei. Als häufigste Lokalisation beschreiben SCHINZ (1952) und FATEH (1974) die lumbalen Wirbelkörper. Unter Berücksichtigung des häufigsten Manifestationsalters, des 6. bis 7. Lebensjahrzehnts, stellen zahlreiche Autoren als die schwierigste Differentialdiagnose und häufigste Fehldiagnose die Altersosteoporose heraus (HEISER und SCHWARTZMAN 1947; SCHINZ 1952; WALDENSTRÖM 1970; FATEH 1974).

Ad. 4. Neben diesen 3 röntgenologischen Typen wird von vielen Autoren ein zusätzliches, breitgefächertes Spektrum osteolytischer und osteoplastischer Läsionsformen, die selten sind, beschrieben:

a) Defekte mit polycyclischer, cystischer Struktur, sogenannte Seifenblasendefekte (SCHINZ 1952; GRIFFITHS 1977). Prädilektionsort sind die Beckenschaufeln. Als röntgenologische Differentialdiagnose zählen sie den Riesenzelltumor, die Zyste bei Aneurysma im Knochen oder einen braunen Tumor bei Hyperparathyreoidismus auf.

b) Defekte mit polycystischer, spindeliger Kortikalisauftreibung, sogenannte Honigwabenzysten, die vornehmlich in den Rippen und im Sternum (SCHINZ 1952) anzutreffen sind. Die hauptsächlichste röntgenologische Differentialdiagnose stellt das Osteoklastom dar (SCHINZ 1952).

c) Defekte mit osteoblastären Veränderungen. In älteren Arbeiten war immer wieder behauptet worden, daß solche Läsionen bei Plasmozytom nicht vorkommen und keine diagnostische Wertigkeit hätten (SCHINZ 1952). Besonders in der neueren Literatur werden jedoch eine ganze Palette von osteoblastären Skelettmanifestationen aufgezählt: Erstmals DAWSON (1978) und dann auch WALDENSTRÖM (1970) und GRIFFITHS (1977) berichten, nach Radio- oder Chemotherapie würden die Lochstanzdefekte öfters einen sklerotischen Rand entwickeln, was als Heilungstendenz gedeutet wurde. GRIFFITHS weist auf die besonders schwierige Differenzierung zur osteoplastischen Carcinommetastase hin.
Rein osteoblastäre Skelettmanifestation mit diffusem oder herdförmigen Befall beim multiplem Myelom wurde erstmals 1933 von RYPINS beschrieben. Noch 1975 wurde von CARSON, ACKERMANN und MALTBY osteosklerotischer Befall für unmöglich gehalten. 1958 äußerte sich WILLIAMS, daß Osteosklerose beim multiplen Myelom nur nach Radiatio zu finden sei. In der Weltliteratur finden sich jedoch ca. 50 Fälle von diffusem Plasmozytom ohne Therapie, die mit primärer diffuser Osteosklerose als röntgenologischem Knochenbefall einhergehen (KRAININ 1947; KOHLER und LAUR 1950; SHARNOFF 1954; GALGANO 1955; VIDEBAECK 1956; LERVIN et al. 1958; VICTOR et al. 1958; ODELBERG 1959;

ENGELS et al. 1960; v. LIESSEN et al. 1961; PORTER 1961; YENTIS 1961; AGUAYO 1964; LOWBEER 1969; PETCH 1971; MANGALIC 1971; ROBERTS et al. 1974; MATHEWS et al. 1974; KIMMELFARB 1974; GETAZ et al. 1974; ROUSSEAU 1978; FELDER 1979). LOWBEER (1964) schätzt die Incidenz osteoklerotischer Veränderungen beim multiplen Myelom auf 1 - 3 %. Als wichtigste Differentialdiagnose wird die osteoplastische Knochenmetastase, die sehr oft von einem Prostatacarcinom ausgeht, genannt (LOWBEER et al. 1969; WALDENSTRÖM 1970; ROBERTS 1974).

1.2. Das Röntgenbild des Beckens

Das Röntgenbild des Beckens zeigt beim multiplen Myelom nach HEISER et al. (1952): "alle Typen der Knochenläsionen". In ihrem Patientengut hatten 23,5 % der Fälle einen normalen Befund, 7,8 % eine diffuse Osteoporose, 23,5 % einzelne Osteolysen, 9,8 % multiple Osteolysen und 11,7 % zeigten eine totale Zerstörung der Beckenknochen. Über die Häufigkeit des Beckenbefalls bestehen in der Literatur verschiedene Angaben. Die Zahlen schwanken zwischen 28 % und 50 % (HEISER 1952; CARSON et al. 1955; SPJUTet al. 1971). "Gewöhnlich weisen die Beckenschaufeln zahlreiche, runde Löcher in der Spongiosa auf, die ihnen das charakteristische, schrotschußähnliche Bild" verleihen (SCHINZ 1952; FATEH 1974). Aber auch als Prädilektionsort für sogenannte "atypische" Skelettmanifestation wird das Becken angeführt:

1. Solitäre Osteolysen (GRIFFITHS 1977), die nach OSSERMAN (1971) häufig als erstes radiologisches Zeichen überhaupt zu finden sind;
2. Zystische Osteolysen mit polycyclischer Begrenzung, sogenannte Seifenblasendefekte (SCHINZ 1952; GRIFFITHS 1977).
3. Osteosklerosen

Die Differentialdiagnose der Röntgenbefunde am Becken umfaßt:

1. Osteolytische Metastasen, Riesenzelltumor, Zyste bei Aneurysma im Knochen, brauner Tumor bei Hyperparathyreoidismus (SCHINZ 1952; GRIFFITHS 1977) und Osteoporose.

1.3. Röntgenveränderungen bei Frühmyelom

Die röntgenologische Diagnose von Knochenveränderungen beim multiplen Myelom ist vom Stadium der Krankheit abhängig und besonders bei den Frühformen schwierig (HEISER et al. 1947; WALDENSTRÖM 1970; OSSERMAN 1958; 1974; BOYD 1966; KYLE 1975; SALMON und DURIE 1975; DAHLIN 1978): es bestehen nicht selten Diskrepanzen zwischen den negativen Röntgenogrammen und den positiven Sektionsbefunden. Dies betonten zuerst HEISER und SCHWARTZMANN (1947) in ihrer Darstellung von 66 Patienten, die - durch Autopsiebefunde gesichert - an den Folgen eines disseminierten Plasmozytoms verstorben waren und die teils über Jahre durch Röntgenuntersuchungen des Skeletts beobachtet werden konnten. Sie beschreiben die Zunahme der Knochenzerstörungen im Laufe der Zeit, oft ausgehend von normalen Befunden oder solitären Läsionen. Nach unterschiedlich langem Verlauf nimmt dann die Zahl und Größe der Osteolysen zu - oft neben der Ausbildung einer diffusen Osteoporose - und schließlich sei dann eine teil-weise Auflösung einzelner Knochen mit Spontanfrakturen zu beobachten. 13 % ihrer Fälle boten ein unauffälliges, normales Röntgenbild, während in der Sektion Osteolysen mit bloßem Auge zu sehen gewesen seien. Sie verweisen in diesem Zusammenhang auf SHACKMANN und HARRISON (1947), die in ihren pathologisch- anatomischen Studien über Patienten mit Tumormetastasen in den Wirbelkörpern in 50 % der Fälle keine röntgenologischen Auffälligkeiten finden konnten, obwohl in der Autopsie ein deutlicher Tumorbefall zu sehen war. BAYRD und HECK (1947) fanden in ihrer Darstellung von 83 Fällen mit nachgewiesenem Myelom 12 % der Patienten ohne röntgenologische Zeichen einer Knocheninfiltration. LICHTENSTEIN und JAFFE (1947) kommen in ihrer Analyse von 35 Myelomfällen, von denen 18 autopsiert werden konnten, zu dem Schluß, daß "typische" Röntgenveränderungen die Ausnahme seien. KUBOTA, SCHWARZ und PUTMANN (1956) berichten von 60 Patienten, die in der Knochenmarkspunktion eine

typische Plasmazellinfiltration aufwiesen. Bei 7 % ihrer Fälle war das Skelett röntgenologisch unberührt geblieben. Über die Häufigkeit normaler Röntgenbefunde bei multiplem Myelom gibt die Tabelle 3 Auskunft:

Tab. 3 Normaler röntgenologischer Skelettbefund bei multiplem Myelom

Autor(en)		% der Fälle
HEISER et al.	1947	13 %
BAYRD und HECK	1947	12 %
KUBOTA et al.	1956	7 %
BOYD	1966	12 %
WALDENSTRÖM	1970	15 %
KYLE	1975	21 %
DAHLIN	1978	12 %

Nach BORAK (1942) kann man in den Wirbelkörpern einen Tumor erst dann röntgenologisch erkennen, wenn er den Wirbelkörper um mehr als 1 Drittel durchsetzt hat. Dabei sollen osteoplastische Geschwülste eher als osteoklastische sichtbar werden. SCHINZ (1952) und DOMINOK (1971) unterstreichen, daß erst eine Knochendemineralisierung von 20 % - 40 % zu röntgenologisch erfaßbaren Manifestationen führt. Schließlich konnte 1973 SALMON in einem Vergleich klinischer Parameter mit der aus klinischen Daten errechneten Tumorgröße den Zusammenhang der Tumorzellmasse mit dem Ausmaß der klinisch-radiologischen Manifestation zeigen. Wenn die Tumorpopulation $0{,}2 - 1{,}0 \times 10^{12}$ Zellen erreicht hat, entwickeln die Patienten die ersten Symptome, wie Knochenschmerz; röntgenologisch zeigt sich jetzt die diffuse Osteoporose; in der Regel finde man im Sternalpunktat eine Plasmazellinfiltration von mehr als 15 %. Mit weiter zunehmender Zellzahl sei dann im Röntgenbild eine damit korrelierende, osteolytische Destruktion zu beobachten, multiple Osteolysen, die das sogenannte typische Röntgenbild

hervorrufen, treten jetzt auf. Es besteht in der Literatur die einheitliche Meinung, daß bei den Frühformen die Diagnose nur durch die Gewinnung von Knochenmarksmaterial durch Punktion und/oder Knochenbiopsie zu sichern sei. (HEISER et al. 1947; OSSERMAN 1958; WALDENSTRÖM 1970; DOMINOK 1971) Schon BATTS schreibt 1939 in seiner Darstellung von 40 Fällen mit disseminiertem Myelom, daß in 40 % der Fälle durch die Radiologie keine Diagnosestellung möglich gewesen sei, die erst mit Hilfe der Sternalpunktion und Laborchemie erfolgen konnte. 1971 schreibt DOMINOK: "Auf Grund der Vielfalt der Lokalisation und Ausbreitung, sowie des wechselvollen Ausfalles der Laboratoriumsbefunde ist die klinische Symptomatik zuweilen sehr variabel. Würde man sich gerade bei Verdacht auf das Vorliegen eines Plasmozytoms viel eher zur Probeentnahme von Gewebe zur histologischen Untersuchung entschließen - auch bei Lokalisation in der Wirbelsäule, den Beckenknochen und Rippen - so könnten die Frühdiagnose und damit auch die Prognose dieses Krankheitsbildes entscheidend verbessert werden."

1.4. Der diagnostische Beitrag zur Szintigraphie

Intravenös verabreichte radioaktive, osteotrope Isotope werden überall dort im Skelett angereichert, wo neugebildete Knochengewebsgrundsubstanz verkalkt (DOMINOK 1971). Beim multiplen Myelom, bei dem Knochenneubildung als Rarität beschrieben wird (GRIFFITHS 1977), sind dort positive Ergebnisse zu erwarten, wo es zu pathologischen Frakturen gekommen ist (CHARKES 1972). Die szintigraphische Aktivitätsanreicherung ist unspezifisch und gibt keinen Rückschluß auf ihre Genese (v. BEK et al. 1973; SAUER et al. 1974). Über die diagnostische Wertigkeit der Knochenszintigraphie beim multiplen Myelom besteht in der Literatur keine Einigkeit. TONG und RUBENFELD (1968), SNAPPER und KAHN (1971) und BESSLER (1972) schreiben, daß trotz röntgenologisch und histologisch fehlender reaktiver Knochenneubildung mit der o.g. Methode im Bereich der Plasmozytomherde eine vermehrte Radiostrontiumablagerung gefunden werden könne. Die reaktive Beschleunigung des Knochenumbaues, trotz lokal überwiegendem Knochenabbaues, soll die erwähnte Aufnahme von Radiostrontium erklären.CHARKES (1972) vermutete, daß Knochenneubildung beim multiplen Myelom häufiger sei als bisher angenommen und er unterstreicht den Vorteil der Szintigraphie gegenüber der herkömmlichen Röntgenmethode, indem er betont, daß szintigraphisch vermehrte Radionuklidspeicherung schon 3 - 10 Monate vor dem Zeitpunkt zu finden sei, zu dem röntgenographisch pathologische Frakturen zu erkennen sind. Positive Szintigraphiebefunde lassen sich jedoch nicht bei allen Myelomherden erheben (FATEH 1974). Auch KYLE und BAYRD (1976), LEIF et al. (1978) und SCHINZ (1979) stellen fest, daß gegenüber dem Röntgenbild im Szintigramm weniger häufig positive Befunde zu erheben sind.

Da die Anreicherung des Radionuklids unspezifisch in Regionen mit erhöhtem Knochenumbau erfolgt, der beim multiplem

Myelom nur ausnahmsweise vorliegt (SCHINZ 1979), müssen in die Differentialdiagnose degenerative und entzündliche Knochenveränderungen mit einbezogen werden (SCHINZ 1979).

Zusammenfassung

Das röntgenologische Erscheinungsbild des multiplen Myeloms ist nicht einheitlich. Es weist ein breitgefächertes Spektrum auf, das vom normalen Röntgenogramm bis zur extremen Knochenzerstörung reicht und hängt vom augenblicklichen Krankheitsstadium ab (HEISER und SCHWARTZMANN 1947). Die röntgenologische Diagnose ist besonders in den Frühfällen äußerst schwierig und es bestehen nicht selten Diskrepanzen zwischen den negativen Röntgenogrammen und positiven Sektionsbefunden. Röntgenologisch werden drei Typen der Skelettveränderung unterschieden: multiple, osteolytische, scharf oder unscharf begrenzte Herde wechselnder Größe ohne Randsklerose; solitäre zystische Läsionen; eine diffuse Osteoporose ohne Herdbildung (DOMINOK 1971; DAHLIN 1978). Diese Typen kommen bei den multiplen Plasmozytomen meist kombiniert vor. Kein Typus ist pathognomonisch für das Plasmozytom. Neben diesen drei Typen finden sich als Sonderformen beschriebene, osteolytische Defekte mit Randsklerose, mit zystischer, seifenblasenähnlicher oder trabekulärer Struktur und osteoplastischen Veränderungen.

Die diagnostische Wertigkeit der Szintigraphie ist umstritten. Offensichtlich hat die Szintigraphie bisher keine höhere Sicherheit in der Diagnosestellung bei fortgeschrittenem Myelomen oder bei Frühformen gebracht.

Die hauptsächlichen röntgenologischen Differentialdiagnosen sind diffuse Knochenmarkskarzinosen, Knochenmetastasen, sowie die senile Osteoporose.

Zahlreiche Autoren verweisen deshalb auf die Notwendigkeit der Knochenmarksuntersuchung zur Diagnosestellung, sowohl in fortgeschrittenen Fällen, als auch insbesondere dann, wenn der Verdacht auf ein Plasmozytom vorliegt. Zur Verbesserung der Frühdiagnose und damit auch der Prognose

dieses Krankheitsbildes wird die Probeentnahme von Gewebe zur histologischen Untersuchung als entscheidende Untersuchung genannt.

Das Becken, der Ort der Myelotomie, erscheint dafür besonders geeignet, da als erste röntgenologische Manifestation häufig die solitäre Osteolyse vorzugsweise an den Beckenschaufeln zu finden ist.

2. Der Beitrag der biochemischen Diagnostik

2.1. Die Häufigkeit und diagnostische Wertigkeit typischer Laborparameter

Beim multiplen Myelom sind früher oder später zahlreiche biochemische Veränderungen des Blutes oder des Urins festzustellen: Dysproteinämie, Paraproteinämie bzw. Paraproteinurie, BKS-Erhöhung, Hypercalcämie und Kreatininerhöhung. Heute nimmt die Analyse der Serum- und Urinproteine eine zentrale Bedeutung bei der Diagnose der Kahler'schen Krankheit ein (MÄRKI und WUHRMANN 1965; OSSERMAN 1971; FATEH 1974). Nach OSSERMAN(1971) und FATEH (1974) wird das Plasmozytom zu den sogenannten "obligat paraproteinämischen Hämoblastosen" gezählt, für die sie folgende charakteristische Kriterien aufzählen:

a) Vermehrung von elektrophoretisch, antigenetisch und strukturell einheitlichem Immunglobulin in Serum u./o. Urin-Paraproteinämie bzw. -urie.
b) Gleichzeitige Verminderung der Synthese der übrigen Immunglobuline.
c) Erhöhung des Gesamteiweißes mit Hypoalbuminämie.

Diese Symptome sind jedoch Zeichen eines fortgeschrittenen Leidens (FATEH 1974). Nach neuen Berechnungen geht man heute davon aus, daß die Entwicklung eines Plasmozytoms mit einer Paraproteinmenge von etwa 4 g % 13 - 18 Jahre dauert,und daß dabei eine direkte Beziehung zwischen Paraproteinmenge und Anzahl der Plasmazellen besteht (OSGOD 1960; LAIRD 1964; ALEXANIAN et al. 1968; HOBBS 1969; SALMON und SMITH 1970; 1973). SALMON (1973) schätzte, daß sich ein Klonus von mindestens 2×10^{10} Zellen ausgebildet haben muß, bevor mit den heutigen Methoden eine Paraproteinanomalie erkannt werden kann.

Ad. a) M-Gradient- elektrophoretische Untersuchungen

Der Nachweis eines schmalbasigen, zumeist hohen Gradienten in der Serum und/oder Urinelektrophorese - von RIVA (1957) als "M-Gradient" bezeichnet - gilt als richtungsweisend für die Diagnose eines Plasmozytoms. 1955 konnten OSSERMAN und LOWLOR allein durch elektrophoretische Untersuchungen in 93 % ihrer 220 Myelomfälle eine solche M-Zacke finden. Nach BEGEMANN (1970) gelingt dieser Nachweis in 90 % der Plasmozytomerkrankungen. Auf differentialdiagnostische Schwierigkeiten beim Auftreten einer solchen M-Zacke wurde schon frühzeitig hingewiesen (di GUGLIELMO 1955; RIVA 1957; WUHRMANN und WUNDERLY 1957). Sie unterstreichen, daß vom echten M-Gradienten, der nur beim Plasmozytom und bei verschiedenen anderen malignen Erkrankungen des lymphoplasmoretikulären Systems vorkommt, die mehr breitbasigen Pseudo-M-Gradienten zu unterscheiden sind, die z.B. bei ausgeprägten, chronischen Entzündungen, Autoimmunerkrankungen oder Lebererkrankungen auftreten. Hier handelt es sich um polyclonale meist irreversible Hypergammaglobulinämien (WALDENSTRÖM 1962). Für die Sicherung der Diagnose "Plasmozytom" wird deshalb der zusätzliche Nachweis eines monoklonalen Paraproteins oder dessen Untereinheit in Serum oder Urin mittels Immunelektrophorese gefordert, mit der sowohl die Klassendifferenzierung des Immunglobulins als auch der Nachweis einer einheitlichen Leichtkettenzugehörigkeit gelingt (FATEH 1974). Die Zahlenangaben über die Häufigkeit einer monoklonalen Paraproteinanomalie beim Plasmozytom schwanken zwischen 70,5 % und 99 % (WUHRMANN und MÄRKI 1963; LÖFFLER et al. 1967; OSSERMAN 1971; FATEH-MOGHADAM 1974; SHULMAN et al. 1974; TURI et al. 1975). Diese Diskrepanz der Befunde erklärt FATEH (1974) mit den unterschiedlichen Unteruchungsmethoden. Die Tabelle (4) zeigt im Überblick die Häufigkeit des Paraproteinnachweises beim Plasmozytom und die Häufigkeit der Immunglobulinklassen beim Myelom und den übrigen Paraproteinämien wie sie

Tab. 4 Häufigkeit des Paraproteinnachweises bei Plasmozytom und übrigen Paraproteinämien

	PLASMOZYTOM				alle PARAPROTEINÄMIEN	
	OSSERMAN et al. (1972) (n = 351)	SHULMAN et al. (1974) (n = 52)	FATEH MOGHADAM (1974) (n = 754)	DURIE et al. (1975) (n = 71)	OBERDORFER et al. (1972) (n = 837)	OSSERMAN (1963) (n = 397)
IgG	52 %	69 %	68 %	73 %	64 %	58 %
IgA	22 %	17 %	23 %	16 %	17 %	16 %
IgD	0,9 %	1,9 %	0,7 %	0 %	0,8 %	K.A.
IgE	0 %	0 %	0,02 %	0 %	K.A.	K.A.
BJ pos.	55 %	65 %	60 %	K.A.	K.A.	K.A.
nur BJ	25 %	6 %	7 %	11 %	4 %	15 %
Doppel-para	0,3 %	0 %	1 %	0 %	1,7 %	K.A.

K.A. = keine Angaben

von verschiedenen Autoren gefunden wurden. Aus dem Verteilungsmodus lassen sich keine deutlichen Unterschiede zwischen den Plasmozytomparaproteinämien und den übrigen Paraproteinämien erkennen.
Bei 5 - 29,5 % der Plasmozytomfälle ist kein Paraprotein im Serum nachzuweisen (KANZOW 1959; WUHRMANN und MÄRKI 1963; LAMERZ 1968; FATEH 1974). Auf das häufige Vorkommen von positiven Bence Jones-Proben bei Morbus Kahler mit fast normalen Elektrophorese-Diagrammen wurde 1968 von LAMERZ und Mitarbeitern hingewiesen. Eine Bence Jones-Proteinurie findet sich mit oder ohne Paraproteinämie praktisch nur beim multiplen Myelom (FATEH 1974). Ihre Häufigkeit wird mit 25 - 60 % der Myelomfälle angegeben (OSSERMAN et al. 1947; HUHNSTOCK et al. 1964; SOLOMON und FAHEY 1964; FATEH 1974).
Zahlreiche Autoren jedoch berichten über zum Teil gut dokumentierte und durch Autopsie gesicherte multiple Myelome, bei denen kein Nachweis einer Paraproteinose - weder im Serum noch im Urin - gelang (HARBOE 1958; SERRE und JAFFIOL 1958; RAVAULT et al. 1959; GIRARD et al. 1959; EFFERT et al. 1960; KLINGHOFER et al. 1961; HUMPHREY et al. 1961; OSSERMAN et al. 1963; WUHRMANN und MÄRKI 1963; DI GUGLIELMO 1966; COLTMANN et al. 1967; LÖFFLER et al. 1967; AZAR et al. 1972; FORSMANN et al. 1972). Die Angaben über die Häufigkeit schwanken zwischen 1,1 und 4 % (siehe Tab. 5). Auch hier kann die Untersuchungstechnik im Spiel sein, denn 1974 fanden FATEH-MOGHADAM und Mitarbeiter unter 240 gesicherten Plasmozytomen nur einmal kein Paraprotein (= 0,42 %).
Die Knochenmarkspunktion solcher Fälle zeigte meist reife Plasmazellen (26 - 66 %), die keine Eigenheiten gegenüber denen bei den übrigen Myelomen erkennen ließen. Alle Patienten zeigten typische Osteolysen im Röntgenbild, besaßen entweder ein normales Elektrophoresediagramm oder eine Hypogammaglobulinämie. Die Überlebenszeit war gegenüber dem Durchschnittswert von 18 Monaten verkürzt. Ein Fall wies eine generalisierte Amyloidose auf, mit Eiweißablage-

rungen in Glomerula und Arteriolen der Nieren, sowie im ganzen Körper. Die Diagnosesicherung gelang in diesen normoproteinämischen und paraproteinlosen Fällen durch Nachweise von monoklonalem Immunglobulin in den Plasmazellen des Knochenmarksausstriches mittels fluoreszenzoptischer Methoden (STAVEM et al. 1976; GENTILHOME 1977).

Tab. 5 Häufigkeit von autoptisch ges. "non secretory" Myelomen

Autor		Fälle insges.	"non secretory" Myelome in %
OSSERMAN u. TAKATSUKI	1963	263	1,1 %
DI GUGLIELMO	1966	200	1,5 %
AZAR et al.	1972	123	4,0 %
FATEH-MOGHADAM	1974	240	0,42 %

Daß aber auch mehrere M-Zacken bzw. bei der Klassendifferenzierung oligoklonale Proteinanomalien gefunden werden können und daß dieser Befund schwer einzuordnen ist, darauf weisen zahlreiche Veröffentlichungen gerade der letzten Jahre hin (WUHRMANN und MÄRKI 1963; KISTNER und NORBERG 1964; RADL 1966; FATEH-MOGHADAM 1968 und 1974). Nach FATEH beträgt die Häufigkeit einer Doppelparaproteinämie unter den Myelomen 1 %. 1968 berichteten FATEH-MOGHADAM und seine Mitarbeiter über 6 Fälle einer doppelten Proteinanomalie unter 1568 Paraproteinämieseren. Es handelte sich bei den 6 Patienten jeweils um ein Myelom, das erst durch Knochenmarksuntersuchungen diagnostiziert werden konnte. Die untersuchten Fälle unterschieden sich hinsichtlich des klinischen und histologischen Bildes nicht wesentlich von den Myelomformen mit einfacher Proteinanomalie. 2 oder mehrere M-Zacken im Serum werden nicht nur beim Plasmozytom gefunden, sondern auch bei den übrigen Erkrankungen des lymphoplasmoretikulären Systems, sowie bei Carcinomen und bei Polycythaemia vera (FATEH et al. 1968). Am häufigsten

sind nach verschiedenen Autoren (MÄRKI und WUHRMANN 1963; BACHMANN 1965; AXELSON und HÄLLEN 1966; IMHOFF et al. 1966; KOSTIA et al. 1967; FATEH et al. 1968; 1974) die Kombinationen IgG/IgA-Paraproteinämien. Auch Beobachtungen über eine IgM/IgA-Paraproteinämie werden mitgeteilt (AXELSON et al. 1966; FATEH et al. 1970). Bei diesen Fällen soll es sich klinisch und histologisch um Kombinationsformen zwischen Plasmozytom und Morbus Waldenström handeln.
In den letzten Jahren ist außerdem auf die Existenz von Plasmozytomerkrankungen mit IgM-Paraproteinämie hingewiesen worden, die ohne den Nachweis typischer Plasmozytominfiltration im Knochenmark nicht erkannt worden wären (RAYNAUD et al. 1959; ADNER et al. 1960; PIGNATARO 1962; BUREAU et al. 1968; WELTON et al. 1968; FAGIOLO 1976; FUDENBERG 1980).

Ad. b) Verminderung der "normalen" Immunglobuline - quantitativ immunologische und elektrophoretische Untersuchungen

Eine Verminderung der "normalen" Immunglobuline wird als charakteristisches Merkmal des Myeloms von mehreren Autoren berichtet. FAHEY und LAWRENCE(1963) faßten das Antikörpermangelsyndrom als gemeinsames Charakteristikum aller malignen Erkrankungen des lymphoplasmoretikulären Zellsystems auf. 1969 beobachteten BASCH und ROSENBAUM bei 22 von 23 Plasmozytom-Patienten eine deutliche IgM-Verminderung. 1970 publizierten ALEXANIAN und seine Mitarbeiter 49 Myelomfälle, von denen 21 % in allen Immunglobulinbereichen und 29 % nur in einer Komponente eine Immunglobulinverminderung aufwiesen. Der letztere Befund wurde als Antwort auf eine vorausgegangene Melphalantherapie gedeutet, und die allgemeine Hypogammaglobulinämie als Ausdruck einer Verdrängung der normalen Plasmazellen durch maligne interpretiert. Durch quantitativimmunologische Verfahren konnten FATEH-MOGHADAM und Mitarbeiter (1974) 100 Fälle mit Paraproteinanomalie

untersuchen. Sie fanden, daß die normalen, polyclonalen Immunglobuline bei Patienten mit IgG-, IgA- und Bence Jones-Plasmozytom statistisch signifikant vermindert waren. Die Immunglobulinkonzentration war bei den sogenannten benignen Paraproteinämien dagegen normal oder nur leicht vermindert, weshalb FATEH darin ein wichtiges Unterscheidungskriterium in der Beurteilung der Paraproteinämie sieht. Dieser Meinung aber widersprechen Untersuchungen LINDENSTRÖM'S (1978), der bei entzündlichen Erkrankungen mit Begleitparaproteinämie und Knochenmarksplasmozytose auch in vielen Fällen eine Verminderung der "normalen" Immunglobuline fand.

Ad. c) Gesamteiweißerhöhung mit Hypalbuminämie

Sie gehört nach SNAPPER et al. (1953), WUHRMANN et al. (1963), KLEMM (1967), ZAWADZKI (1967) zu den Kardinalsymptomen der Myelomkrankheit. Die Häufigkeit wird allerdings verschieden angegeben (siehe Tabelle 6).

Tab. 6 Gesamteiweißerhöhung im Serum über 8 g % bei Plasmozytom

Autor		% der Fälle
MÄRKI und WUHRMANN	(1965)	91 %
FATEH-MOGHADAM	(1974)	61 %
SHULMAN et al.	(1974)	44 %

Von WINTROBE und BUELL (1933), WUHRMANN und MÄRKI (1963), HART und Mitarbeitern (1965) und FATEH-MOGHADAM (1974) wurden vereinzelte Gesamteiweißwerte von 17 g % oder sogar über 23 g % mitgeteilt. Die Bedeutung dieser Hyperproteinämie für die differentialdiagnostische Abgrenzung von den sogenannten benignen Paraproteinämien betonen mehrere Autoren, da eine Gesamteiweißerhöhung hier nur in ganz wenigen Fällen (weniger als 1 %) festzustellen sei (OSSERMAN 1958;

WALDENSTRÖM 1962, 1974; MÄRKI und WUHRMANN 1963; MEYNS 1968; FATEH-MOGHADAM 1974).
Bei einem beachtlichen Teil der Plasmozytome (56 - 9 %) findet sich indessen eine Normo- oder sogar Hypoproteinämie (MÄRKI et al. 1965; FATEH-MOGHADAM 1974; SHULMAN et al. 1974). Eine Hypo-proteinämie zeigt sich in etwa 1 % der Fälle bei den "non secretory" Fällen. Dies gilt auch für die Patienten mit ausschließlicher Bence Jones-Proteinurie. Nach FATEH (1974) machen diese Bence Jones-Proteinurien mit einer Normoproteinämie etwa 7 % der Myelomfälle aus.

Nach FATEH-MOGHADAM (1974) besteht bei den malignen Paraproteinämien eine signifikante Verminderung der absoluten Albuminkonzentration während dies nicht bei den benignen Paraproteinämien zu beobachten sei. FATEH (1974) untersuchte 761 Fälle mit maligner Paraproteinämie und fand ohne Ausnahme eine Reduzierung des Albumins unter den Normalwert von 4,87g% $\pm$ 0,15g%. Über 50 % der Fälle zeigten eine Hypoalbuminämie unter 4 g % ohne sicheren Zusammenhang mit der absoluten Paraproteinmenge. Daß die absolute Verminderung der Albuminkonzentration zur Unterscheidung von reaktiven oder "benignen Gammopathien" und malignen Paraproteinkrankheiten geeignet ist, wird dagegen von FUDENBERG (1968) verneint. Bei einigen Fällen mit reaktiver bzw. sogenannter benigner Gammopathie konnte er auch eine absolute Verminderung der Albuminkonzentration finden.

Zusammenfassung

Im Zusammenhang mit dem Thema dieser Arbeit kann zusammenfassend festgestellt werden:

1. Eine Paraproteinämie tritt beim Plasmozytom erst relativ spät auf.
2. Sie ist in einem Teil der Fälle (0,4 - 40 %) nur wenig oder gar nicht ausgeprägt.
3. Sie kann Besonderheiten aufweisen, die differentialdiagnostische Probleme aufwerfen.
4. Die biochemischen Veränderungen genügen für sich allein nicht zur klinischen Diagnose "Plasmozytomkrankheit".

Da auch eine nachgewiesene Paraproteinämie nicht mehr als ein eindeutiges Merkmal der Kahler'schen Krankheit gelten kann, wird im Folgenden ihre Differentialdiagnose kurz zu betrachten sein.

2.2. Differentialdiagnose der Paraproteinämie

"Unter dem Begriff der Paraproteinämischen Hämoblastosen werden im weitesten Sinne alle Hämoblastosen bzw. neoplastischen Erkrankungen des lymphoplasmoretikulären Zellsystems verstanden, bei denen Paraproteine gebildet werden. Während Paraproteine bei einer großen Zahl von Hämoblastosen, hier besonders Lymphadenosen und Retikulosen gelegentlich vorkommen, treten sie beim Plasmozytom, Makroglobulinämie WALDENSTRÖM und der chronischen Kälteagglutinin-Krankheit obligat auf ... Außerdem können Paraproteine oder ihre Leichtketten, wenn auch selten, bei einer ganzen Reihe anderer nichthämatologischen Erkrankungen, Carzinomen und sogar bei Gesunden auftreten" (FATEH 1974).

2.2.1. fakultativ-paraproteinämische Hämoblastosen

Insgesamt wurden in den letzten 20 Jahren etwa 100 Fälle von fakultativ paraproteinämischen Hämoblastosen publiziert. Am häufigsten (80 Fälle) handelt es sich um chronische Lymphadenosen und Lymphosarkome (RUNDLES et al. 1954; HEUCHEL et al. 1957; MACKAY et al. 1957; AZAR et al. 1957; MIELKE 1958; SPENGLER et al. 1960; BRAUNSTEINER und SAILER 1960; NORDEN et al. 1961; RITZMANN et al. 1962; FINE et al. 1964; MARCHAL et al. 1964; KRAUSS und SOKAL 1966; MEISER und HUHNSTOCK 1967; RAU et al. 1968; KAHN 1969; WILLIAMS et al. 1969; PATTERSON et al. 1970; MOORE et al. 1970; FARANGHI und OSSERMAN 1970; ELIZADE et al. 1970; FATEH 1974).

Tab. 7 Übersicht über die in der Literatur beschriebenen fakultativ-paraproteinämischen Hämoblastosen

Autoren	Zahl der Fälle, Paraproteintyp	Diagnose
Rosnier et al. (1948)	2, gamma-Zacke	Lymphoblastom Brill-Symmers
Heuchel et al. (1957)		M. Hodgkin Retikulosarkom
Azar et al. (1957)	1, gamma-Zacke 1, gamma-Zacke	M. Hodgkin Retikulosarkom
Jorke et al. (1962)	1 IgG	Paramyeloblasten-leukämie
Ritzmann et al. (1962)	1 IgA	M. Hodgkin
Märki et al. (1964)	1 IgG	Paraleukoblasten-leukämie
Taguchi et al. (1964)	1 IgG	Retikulosarkom
Burket et al. (1965)	1 IgG	Erythroleukämie
Krauss et al. (1966)	1 IgG, 1 IgA	Retikulosarkom M. Hodgkin
Ritzmann et al. (1966)	1 IgG	chron. myel. Leukämie
Danon et al. (1967)		Retikulosarkom M. Hodgkin

Autoren	Zahl der Fälle, Paraproteintyp	Diagnose
Wildhack (1967)	1 IgA	Monozytenleukämie
Klemm (1967)		Retikulosarkom
Grenzmann et al. (1968)		Retikulosarkom
Rau et al. (1968)	2 IgG (von 42 IgG-Paraprot.)	chron. Lymphadenose
Stoop et al. (1968)	1 IgG + BJ	Lymphoblastenleukämie
Paulik et al. (1969)	1 IgG	Monozytenleukämie
Williams et al. (1969)	1 IgG 2 IgA	akute myel. Leukämie, chron. myel. Leukämie, M. Hodgkin
Hobbs (1969)	unter 693 Paraproteinosen	M. Waldenström (32), Lymphosarkom (18), Retikulosarkom (6), Myeloskleorose (2), chron. lymphatische Leukämie (5), Brill Symmers (1), "Arabian Lymphoma" (1)
Moore et al. (1970)	2 IgG u. 2 IgM 1 IgG u. 2 IgM	chron. lymphat. Leukämie Lymphosarkom
Elizade et al. (1970)	1 IgG + IgM	Lymphosarkom
Lindquist et al. (1970)	1 IgG	Lymphoblastenleukämie

Die Tabelle 7 gibt einen Überblick über die nicht-myelomatösen Paraproteinämien. Praktisch ist somit das Vorkommen von Paraproteinämie außerhalb der großen Gruppe der "malignen Lymphome" bedeutungslos.

2.2.2. benigne monoclonale Gammapathie

Bei proteinanalytischen Studien der letzten Jahre hatte sich gezeigt, daß Serumeiweißveränderungen mit M-Gradienten nicht pathognomonisch für eine maligne Erkrankung des lymphoplasmoretikulären Systems sind (LAURELL 1968; WALDENSTRÖM 1970 c.; ELIZADE et al. 1970; POLLI 1972; ZAWADZKI et al. 1972). FATEH (1974) untersteicht die besonderen Konsequenzen der Frage, ob es sich bei diesen Fällen nicht doch um das Vorstadium eines Plasmozytoms bzw. einer malignen Erkrankung des lymphoplasmoretiulären Systems handelt, wie von einigen Autoren angenommen wird (WALDENSTRÖM 1952; MÄRKI und WUHRMANN 1963; 1965; NORGAARD 1964; RIVA 1964; MÄRKI und SIEGENTHALER 1965; FRANKEN und ROBERT 1969; SCHNEIDER und FRÖHLICH 1971). Für die Existenz einer benignen, idiopatischen, monoclonalen"Gammapathie" spricht aber, daß bestimmte Patienten auch nach langer Beobachtungszeit und eingehenden Kontrolluntersuchungen keine Zeichen einer Erkrankung des lymphoplasmoretikulären Systems aufwiesen (OHLHAGEN und LILJETSTRAND 1955; OSSERMAN und TAKATSUKI 1963; RADL und MASOPUST 1964; HÄLLEN 1966; KNEDEL et al. 1968; WALDENSTRÖM 1970; ÄXELSON und HÄLLEN 1972), und daß Paraproteinämien auch bei völlig Gesunden gefunden wurden (WALDENSTRÖM 1961; OSSERMAN und TAKATSUKI 1963; HUHNSTOCK et al. 1964; KNEDEL et al. 1968). Es werden auch Fälle mit passagerer Paraproteinämie beobachtet (STÖRMER und KAUTZSCH 1957; SCHMIDT und WILDHIRT 1957; CLUBB et al. 1964; SCHOBEL und WEWELKA 1965; HÄLLEN 1966; SELIGMANN et al. 1966; KOCH und KINDLER 1967; HOBBS 1969; WALDENSTRÖM 1970 c; ZAWADAZKI et al. 1972). Nach HÄLLEN (1966) ist die benigne Gammapathie etwa 20mal häufiger als das Plasmozytom und nimmt - wie auch das multiple Myelom - mit fortschreitendem Alter an Häufigkeit zu. Über die Häufigkeitsangabe der benignen Gammopathie besteht in der Literatur keine Einigkeit. Sie schwankt je nach Beobachter zwischen 3 und 22,5 % aller Paraproteinämien (siehe Tabelle 8).

Bisher wurden in der Literatur (siehe Tabelle 8) insgesamt über 700 Fälle beschrieben, die eine Paraproteinämie aufwiesen, bei denen aber keine obligaten oder fakultativen Hämoblastosen vorlagen. Diese Paraproteinämien sind vorallem bei folgenden Krankheiten beschrieben worden: Karzinome verschiedenen Ursprungs, chronische Entzündungen, besonders die der oberen Luft- und Gallenwege, sowie Autoimmunerkrankungen. Auch Gesunde finden sich in dieser Reihe.
Daß sich unter diesen sog. benignen Gammopathien sicher eine Anzahl von Myelomen befindet, darauf weisen Untersuchungen NORGAARDS (1978) und Erfahrungen HOBBS (1969) hin, der unter 1000 Patienten mit Paraproteinämien 94 Fälle fand, bei denen keine Diagnose gestellt werden konnte und bei denen nach 8 Jahren sich ein klinisch manifestes Myelom entwickelte. NORGAARD (1971) berichtet von 8 Myelomen, die z.T. erst 24 Jahre nach dem Zeitpunkt, an dem eine Gammopathie aufgetreten war, aufgrund der fortgeschrittenen Klinik als Myelom diagnostiziert werden konnten. FINE et al. (1979) berichteten über 20 Fälle, die zunächst als benigne Gammopathie bezeichnet wurden. 25 % konnten als Myelome nach 3 - 7 Jahren diagnostiziert werden.
ZAWADSKI (1972) und FATEH (1974) weisen zusammenfassend auf die Problematik der Differentialdiagnose hin. "Eine chem. bzw. immunologische Methode die eine Trennung dieser sog. "benignen Paraproteinämien" von den übrigen Paraproteinosen ermöglichen könnte, existiert nicht" (FATEH 1974). "Differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten sie besonders dann, wenn sie bei Karzinompatienten mit osteolytischen Metastasen auftreten. Die Ergebnisse der Knochenmarkspunktion sind dann entscheidend (FATEH 1974)". Dabei wird die histologische Untersuchung der durch Myelotomie gewonnenen Knochenmarkszylinder bevorzugt,"da hier neben der Hauptdiagnose auch Auskunft über Nebendiagnosen zu erhalten ist und zudem die Beurteilung von therapeutischen Wirkungen durch die Myelotomie besser möglich ist als durch Untersuchung eines Ausstrichpräparates". (FATEH 1974)

Zusammenfassung

Die Feststellung einer monoklonalen Paraproteinämie oder -urie kann, abgesehen von der Plasmozytomkrankheit folgende Ursachen haben:

1. Verschiedene andere magligne und nicht maligne Krankheiten
2. Eine benigne Anomalie der Immunglobulinproduktion

Die Unterscheidung ist bisher allein mit biochemischen Methoden nicht zu treffen. Keinesfalls kann ein Plasmozytom oder malignes Lymphom - außer durch Verlaufsbeurteilung - ausgeschlossen werden.

Tab. 8 Übersicht über die in der Literatur beschriebenen Fälle mit monoclonaler benigner Gammopathie

Autoren	Zahl der Fälle, Paraproteintyp Beobachtungszeit	Diagnosen
Waldenström (1952)	2 Fälle, Beobachtungszeit 5 bzw. 6 Jahre	Hypertonie, Herzinsuffienz
Olhagen et al. (1955)	2 Fälle, Beobachtungszeit 20 Jahre	unspez. Lymphadenitis Gesund
Schmidt und Wildhirt (1957)	5 (von 310 bioptisch ges. Leberzirrhosen) ♂-Zacke, 2 Jahre lang beobachtet, passagere Paraprot. in 2 Fällen	Leberzirrhose
Schulze und Schwick (1957)	2, ♂-Zacke	Hepatitis (1) chron. Nephritis (1)
Stormer und Kautsch	8, ♂-Zacke	chron. Hepatitis (1), rheumat. Erkrankung (2), Tuberkulose (2), Cholangitis (1), Trombophlebitis (1), Leberzirrhose (1)
Smith (1957)	11, ♂-Zacke, teilweise über 4 Jahre lang beobachtet Plasmazellen im KM leicht erhöht	chron. Infekte klinisch ohne Krankheitssymptome
Osserman (1958)	19, ♂-Zacke, Beobachtungszeit durchschnittlich 3 Jahre, Plasmozytose im KM-Ausstrich 25 - 65 % (bei 1 Fall mit Cholezystitis nach 7 Jahren Myelom diagnostiziert)	Mamma-Ca (3), Leberzirrhose (3), Cholezystitis (1), gehäufte Infekte und keine Krankheitssymptome (12)

Autoren	Zahl der Fälle, Paraproteintyp Beobachtungszeit	Diagnosen
Creysel et al. (1959)	6, IgG 1, IgM	Karzinom (2), Purpura (2), Leberzirrhose (1), Hämorrhagisches Syndrom (1), Augenerkrankung (1)
Hammack et al. (1959)	4, IgG Beobachtungszeit bis zu 5 Jahren	vermehrte Infektanfälligkeit (3), keine Krankheitssymptome (1)
Orgryzlo et al. (1959)	6, γ-Zacke 1, β-Zacke 2x BJ pos.	Sklerodermie (1), rheumat. Arthritis (1), Lupus erythematodes Spondylitis (1), Purpura (1)
Kohn (1960)	2, IgG 4, IgM	Leberzirrhose (2), hämolyt. Anämie (2), Gehirnthrombose (1), Schwangerschaft (1)
Schobel und Wewalka (1961)	4, IgM Plasmazellzahl im KM weniger als 6 %, Beobachtungsdauer bis zu 5 Jahren	Pneumonie (2), Hochdruck (1), Gastritis (1)
Waldenström (1961)	23, IgG 3, IgA 6, IgM = 11,6 % unter 276 Paraproteinseren Beobachtungsdauer bis zu 10 Jahren	Karzinom (10), Leberzirrhose (2), Myelofibrose (1), Splenomegalie (1), keine klin. Krankheitssymptome (18)
Hurlimann und Martin (1962)	3, IgG	Leberzirrhose (2), V.a. Lungenamyloidose (1)

Autoren	Zahl der Fälle, Paraproteintyp Beobachtungszeit	Diagnosen
Klima (1962)	1, IgG Beobachtungszeit 2 Jahre	Osteomyelosklerose
Märki und Wuhrmann (1963)	11, IgG 3, IgA 1 x BJ pos. Beobachtungsdauer bis zu 3 Jahren	Ulcus pepticum, Pancreatitis alkohol, Polyneuritis, Fettleber, Cardiosklerose
Hällen (1963	5, IgG 2, IgA 1, IgM 2 x BJ pos. (3 % von 294 Personen über 70 Jahre)	Karzinom (3), Dementia (1), Hirnschaden (1), Tabes dorsalis (1), Lebervergrößerung
Osserman und Takatsuki (1963)	60, IgG 8, IgA 3, IgM (18 % von 400 Paraproteinosen, Beobachtungsdauer bis zu 9 Jahren)	Neoplasma nicht lymphatischen Ursprungs (31)
Scheurlen (1963)	12, IgG	Bronchialkarzinom (2), Erythematodes visceralis (3), Cholangitis (2), Kachexie (1), Asthma bronchiale (1), Silikose (1), Arthritis (1)
Hunstock et al. (1964)	11, IgG 3, IgA 1, IgM 12 x BJ pos. im KM geringgradige diffuse Plasmazellvermehrung, Beobachtungsdauer bis zu 9 Jahren	klinisch keine Krankheitssymptome

Autoren	Zahl der Fälle, Paraproteintyp Beobachtungszeit	Diagnosen
Radl und Masopust (1964)	4, IgG 1, IgM keine Plasmazellvermehrung im KM Beobachtungszeit bis zu 7 Jahren	Leberzirrhose (1), cardio-vaskuläre Erkrankung (3), Diabtes m. (1)
Riva (1964)	20, IgG 10, IgA 3, IgM (unter 250 Paraproteinosen, keine Plasmazellvermehrung im KM) Beobachtungszeit bis zu 12 Jahren	Karzinom (10), TBC (5), Leberzirrhose (6), Sarkoidose (3), Diabetes m. (3), Arteriosklerose (6)
Videbaeck und Drivsholm (1964)	9, IgG keine Plasmazellvermehrung im KM	Leberzirrhose (3), Lupus disseminatus (2), Polycytämia vera (2), prim. Amyloidose (2)
Danon und Seligman (1964)	21, IgG 5, IgA 4 x BJ pos.	Karzinom (6), Leberzirrhose (6), Kollagenose (5), Amyloidose (3), Myelofibrose (3), Polyneuritis Spondylose (1), Aldrichssyndrom (1)
Bachmann (1965)	153, IgG 35, IgA 2, IgG + IgA 50, IgM 1, IgD (unter 554 Paraproteinosen)	Karzinom (49)

Autoren	Zahl der Fälle, Paraproteintyp Beobachtungszeit	Diagnosen
Märki und Siegenthaler (1965)	24, IgG 3, IgA (unter 7.500 untersuchten Patientenseren)	Diabetes m. (5), Ulcus ventriculi (2), Magenkarzinom (1), ungekl. Magen-Darmblutungen (2), Polyneuritis (2), Leberzirrhose (2), Purpura (1), Hämolyse (1), keine klinischen Symptome (1)
Brittinger und König (1965)	6, IgG 2 x BJ pos.	Lungenemphysem (1), Hepatitis (1), Ulcus ventriculi (1), Fettleber (1), Diabetes m. (1), Uterusmyom (1)
Hällen (1966)	83, IgG 21, IgA 23, IgM Beobachtungsdauer bis zu 21 Jahren; im Mittel 3 Jahre passagere Paraproteinämie bei 14 Patienten	Karzinom (27), rheumat. Arthritis, M. Paget
Studer-Wobmann und Koller (1966)	4, IgG 1, IgA 1, IgM	Diabetes m. (2), Pneumonie (1), Bronchiektase (1), Thrombophlebitis (1), Harnwegsinfektion (1)
Zawadski (1967)	13, IgG 1, IgA 1, IgM Beobachtungsdauer bis zu 6 Jahren	Neuropathie, Myopathie sek. Gicht, Herpes zoster Adenokarzinom des Colon Diabets m., Ulcus pept.

Autoren	Zahl der Fälle, Paraproteintyp Beobachtungszeit	Diagnosen
Knedel et al. (1968)	68, Beobachtungsdauer durchschnittlich 3 Jahre	Karzinom, Panarteriitis nodosa Lupus erythematodes chron. aggressive Hepatitis rheumatoide Arthritis
Williams et al. (1969)	53, IgG 2, IgA Beobachtungsdauer 3 Jahre	Kollagenosen
Hobbs et al. (1969)	112, unter 693 Paraproteinseren (= 22,5 %)	Karzinom (29), rheumatoide Arthritis, Leberzirrhose, Lungentuberkulose
Olhaus et al. (1970)	1, IgG	chron. aggr. Hepatitis
Axelsson et al. (1972)	41, IgG 23, IgA	Karzinom, Kollagenosen, chron. aggr. Hepatitis

3. Der Beitrag der morphologischen Knochenmarksdiagnostik

Nach DOMINOK (1970), SNAPPER und KAHN (1971), OSSERMAN (1972), CANALE et al. (1974) und FATEH-MOGHADAM (1974) ist die Untersuchung des Knochenmarks durch Sternalpunktion, Myelotomie oder gezielte Knochenbiopsie von essentieller Bedeutung für die Diagnosestellung des multiplen Myeloms und die Differenzierung der Paraproteinämien mit malignem oder benignem Verlauf. Die vielfältigen klinischen Symptome sind nach Meinung zahlreicher Autoren (OSSERMAN 1971; CANALE 1974; DURIE und SALMON 1975) Ausdruck des pathologisch-anatomischen Korrelats, der Wucherung maligner Plasmazellen im Knochenmark. Es hat deshalb in der Vergangenheit nicht an Versuchen gefehlt, zuverlässige morphologische Kriterien der Plasmozytomzelle zu finden, wofür sowohl das Licht- als auch das Elektronenmikroskop eingesetzt wurden.

3.1. Quantitative zytologische Befunde

3.1.1. Der relative Knochenmarksanteil der Plasmazellen beim Plasmozytom weist - verschiedenen Autoren gemäß - eine große Streubreite zwischen weniger als 5 % und bis zu 100 % auf (s. Tab. 9).

1966 fanden FRESEN und KINDLER in einem Material von 52 gesicherten Myelomen durchschnittlich 52,8 % Plasmazellen im Knochenmarksausstrich. Bei den Frühmyelomen WALDENSTRÖMS (1972) wurde bei 75 % eine Plasmazellenvermehrung gegenüber der Norm gefunden. OSSERMAN et al. (1972) fanden in fortgeschrittenen Fällen einen Plasmazellanteil von 5 - 10 % oder mehr und BEGEMANN (1975) beschreibt Plasmazellvermehrungen bis zu 100 %. 1975 veröffentlichte KYLE eine Untersuchung von 869 gesicherten Plasmozytomfällen und fand in 6 % der Fälle keine Plasmazellvermehrung im Knochenmarksausstrich oder eine so geringe Plasmozytose, daß

Tab. 9 Häufigkeit einer Plasmozytose im KM-Ausstrich nach SOLOMON et al. 1963, DRIVSHOLM 1964, MÄRKI et al. 1965, FRESEN et al. 1966, KYLE 1975 und HYUN et al. 1976)

Klinische Diagnose	Zahl der Fälle	Prozent 0 10 20 30 40 50 60 70 80
A. Neoplastische Erkrankungen	296	
Karzinome	91	xxxxxxxxxxxxxx
Leukämie	151	xx
M. Hodgkin	24	xxxxxxxxxxx
Myeloprol. Krankheiten	21	xxxx
Polycythämia vera	9	x
B. Nichtneoplastische hämatologische Erkrankungen	221	
Eisenmangelanämie	113	xxxxxxxxxxx
Megaloblastäre Anämie	39	xxxxxx
Hämolytische Anämie	12	xxxxxxxxxxxx
Markhypoplasie	21	xxxxxxxxx
Idiopath. thrombocytopen. Purpura	25	xxxx
C. Infektionserkrankungen und entzündliche Prozesse	309	
Fieber unbekannter Ursache	32	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
Virusinfekte	17	xxxxxxxxxxxxxx
Bakterielle Infekte	37	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
Leberzirrhose	57	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
Granulomatöse Erkrankungen	30	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
Kollagenosen	26	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
Unspez. entzdl. Prozesse	110	xxxxxxxxxxxxxxxxx
D. Diabetes mellitus	18	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
E. Kardiovaskuläre Erkrankungen	14	xxxxxxxxxxxxxxxx
F. Sonstige	107	xxxxxxxxxxxxx
G. Plasmozytom	1001	xxxxxxxxxxxxxxxxx
Solomon et al. (1963)	13	xxxxxxxxxxxxxxxxxxx
Drivsholm (1964)	33	xxxxxxxxxxxxxxx (7,0-91 %)
Märki et al. (1965)	7	xxxxxxxxxxxxxxxx (1 -67 %)
Fresen et al. (1966)	52	xxxxxxxxxxxxxxxxxxx
Kyle (1975)	896	xxxxxxxxxxxxxx (5 -100 %)

xxxxxxxxxxxx = Plasmazellen in Prozent der kernhaltigen Knochenmarkszellen

sie nicht zur Diagnosestellung verwertet werden konnte. Von 326 Patienten wurden Sternalpunktate ausgewertet. 84 % der Fälle hatten eine Plasmozytose von 10 % oder mehr. Der Durchschnittswert betrug 36 %. Der Plasmazellanteil im Knochenmark variierte von weniger als 5 % bis zu fast 100 %. Ein ähnliches Ergebnis erzielten HARTWICH und Mitarbeiter (1976). Von 61 Myelomen zeigten 8 % keine über die Norm erhöhte Plasmozytose im Sternalpunktat, 26 % hatten einen Anteil von 10 bis 35 % und 66 % einen Anteil von mehr als 35 %. Bei 15 Patienten konnte durch Verlaufsbeobachtungen gezeigt werden, daß mit dem Fortschreiten der Krankheit auch der prozentuale Anteil der Plasmozytose zunimmt.
Verschiedenen Autoren zufolge ist in einem beachtlichen Teil klinisch eindeutiger Myelomfälle im Knochenmarkspunktat keine Plasmozytose nachzuweisen. Die Häufigkeit fehlender Plasmozytose im Knochenmarksausstrich zeigt die folgende Tabelle 10:

Tab. 10 Häufigkeit fehlender Plasmozytose im KM-Ausstrich bei klinisch ges. Myelom

Autor		Zahl der Fälle insgesamt	davon negativ
HÄLLEN	1973	9	22 %
KYLE	1975	869	6 %
HARTWICH et al.	1976	61	8 %

Daß der prozentuale Anteil der Plasmazellen unter den Knochenmarkszellen allein kein pathognomonisches Merkmal des multiplen Myeloms ist und besonders bei der Differenzierung des Frühmyeloms untauglich ist, wurde in zahlreichen Veröffentlichungen hervorgehoben (FADEM et al. 1950; WELLS 1952; WOLF et al. 1954; STEVENS 1965; NORGAARD 1971; SNAPPER et al. 1971; FATEH 1974; HYUN 1976). Sie berichten von sog. "reaktiven Plasmozytosen" bei verschiedenen Erkrankungen, die manchmal

von einer monoklonalen Paraproteinämie begleitet waren. So veröffentlichte 1968 AZAR eine Arbeit über 25 Fälle von reaktiven Plasmozytosen mit Dysglobulinämie. Im Sternalpunktat fanden sich durchschnittlich 20 - 50 % Plasmazellen. Es handelte sich um Karzinome, chron. Entzündungskrankheiten, Lungentuberkulose, Leberzirrhose, Polycythaemia vera und Kollagenosen. In einer fortlaufenden Serie von 1.000 Knochenmarksausstrichen bestimmte HYUN (1976) den prozentualen Anteil der Plasmazellen und korrelierte dann das Ergebnis mit der klinischen Diagnose. Bei 31,1 % der Fälle fand sich eine Plasmozytose (mehr als 2 % der Knochenmarkszellen). 35 Fälle (= 3,5 %) erwiesen sich mit Hilfe der übrigen klinischen Daten als Myelome und 276 Fälle (= 27,6 %) waren auf so verschiedene Erkrankungen wie Karzinome, Infektionskrankheiten, chron. endzündl. Prozesse, Diabetes mellitus und neoplastische hämatologische Erkrankungen zurückzuführen. Dabei reichte der relative Knochenmarksanteil von 2 - 70 %. In der Tabelle 8 sind diese Ergebnisse im Vergleich zu denen anderer Autoren dargestellt. Die Tabelle zeigt, daß eine quantitative Unterscheidung zwischen reaktiven und malignen Plasmozytosen im Knochenmarksausstrich nicht möglich ist.

Dagegen berichtet STEVENS (1965) über einen Patienten, bei dem zufällig eine M-Zacke im Serum gefunden wurde und bei dem zu diesem Zeitpunkt eine 5 %ige Plasmozytose im Sternalpunktat zu beobachten war. Nachdem 5 Jahre lang klinisch keine Krankheitszeichen aufgetreten waren, wurde die Diagnose benigne Gammopathie gestellt. Nach 6 Jahren aber entwickelten sich multiple Osteolysen und die Paraproteinämie war auf 4,5 g % angestiegen. Im Sternalpunktat waren jetzt 33 % nunmehr unreife Plasmazellen zu finden. Der Autopsiebefund lautete "multiples Myelom". Ähnliche Befunde von Frühstadien des Myeloms teilte NORGAARD (1971) mit, die nach Verläufen von 15 bis zu mehr als 20 Jahren erst durch die Sternalpunktion bzw. die Autopsie als Myelome gesichert werden konnten.

3.1.2. Qualitative cytologische Befunde

Die Beurteilung morphologischer Besonderheiten der Myelomzelle kommt zu unterschiedlichen Ergebnissen. Entgegen SNAPPER und KAHN (1964) wird in neueren Untersuchungen festgestellt (FISHER et al. 1970; WALDENSTRÖM 1970; OSSERMAN 1971), daß es keine charakteristischen Merkmale der Plasmozytomzelle gibt.

3.1.2.1. Reife Plasmazellen bei der Plasmozytomkrankheit

SANDKÖHLER (1951) beschreibt die typische Myelomzelle als reife Plasmazelle wie sie auch im normalen Knochenmark gefunden werde. KUBOTA und Mitarbeiter (1956) untersuchte 78 Fälle mit multiplen Myelom. Auch er fand, daß die Myelome einen überwiegend ausgereiften Zelltyp (75 % der Fälle) zeigten. Dabei konnten sie feststellen, daß die Patienten mit reiferen Zelltypus eine längere Lebensdauer aufwiesen als solche mit überwiegend unreifen Zellen. Die Anämie war weniger ausgeprägt als bei den Patienten mit unreifzelliger Plasmozytose, die zudem auch noch öfters eine Nierenschädigung hatten.

3.1.2.2. Unreife oder polymorphe Plasmazellen bei der Plasmozytomkrankheit

Das Überwiegen unreifer Zelltypen beim Myelom dagegen fanden SNAPPER (1964), OSSERMAN (1959), ROHR (1960), RAPPAPORT (1969), SNAPPER und KAHN (1971), AZAR (1972), DRIVSHOLM (1974) und CANALE et al. (1974). Übereinstimmend wird festgestellt, daß der Befund einer unreifzelligen Plasmozytose für die Diagnose "Myelom" verdächtig, aber nicht pathognomonisch ist. So fanden CANALE et al. (1974) in einer vergleichenden Studie an 27 Plasmozytomfällen und 46 Fällen mit raktiver Plasmazellvermehrung bei 85 % der Myelome und 13 % der reaktiven Plasmozytosen überwiegend

unreife Formen. Ein ähnliches Resultat publizierten auch LINDSTRÖM et al. (1978) und FUDENBERG et al. (1980).
Als wichtigstes, weil myelomspezifisches Kriterium dieser "wenig differenzierten Plasmazellen" bezeichneten DRIVSHOLM (1966), SNAPPER und KAHN (1971) und BEGEMANN (1975) eine Reifungsdissoziation zwischen Nukleus und Cytoplasma. Der Kern erscheint wesentlich undifferenzierter als der Zelleib. Diese Myelomzelle ist 15 - 30 μ groß, rund oval; sie besitzt einen exzentrisch gelegenen Kern von 5 - 7 μ Größe, ein feines, retikuläres, inhomogenes Chromatingerüst und mehrere Nukleolen. Die Radspeichenstruktur des reifen Kernes wird vermißt, während das Cytoplasma - wie bei den reifzelligen Formen - dunkel basophil gefärbt ist und einen deutlichen hellen perinukleären Hof aufweist. HARTWICH et al. (1976) fanden bei 61 durch Autopsie gesicherten Myelomen in 65,5 % ein reifzelliges Bild, in 26 % ein unreifzelliges Bild mit der erwähnten Reifungsdissoziation und in 8 % der Fälle keine auffällige Plasmozytose im Knochenmarksausstrich. Ähnliche Angaben sind in einer Arbeit von BERNIER et al. (1976) veröffentlicht, die zudem eine enge Korrelation dieser unreifzelligen Knochenmarksinfiltration mit dem fortgeschrittenen Stadium der Krankheit erkannten, nachdem schon ASTALDI und Mitarbeiter (1954) in ihrer Korrelationsstudie zwischen Zellreife und klinischen Symptomen festgestellt hatten, daß unreife Plasmozytome eine intensivere Proliferation und auch einen rascheren letalen Ausgang haben. "Entdifferenzierte Plasmozytome nehmen im allgemeinen einen besonders ungünstigen Verlauf und sind therapeutisch schlechter zu beeinflussen" (SNAPPER und KAHN 1971).
Als ein weiteres spezifisches Merkmal der Myelomzellen gilt eine ausgeprägte Polymorphie (SANDKÜHLER 1951); SNAPPER und KAHN 1971; BEGEMANN 1975). Als charakteristisch wird eine breite Streuung verschiedener Plasmazellformen in einer Knochenmarksprobe angesehen: typische, reife Plasmazellen neben Zellen mit vergrößertem Nukleolus und

Kernverformung, daneben unreifzellige, mehrkernige und Riesen-Formen bei denen die einzelnen Kerne nicht mehr zu trennen sind. Daneben werden auch lymphoide Plasmazellen beobachtet; nach KYLE (1975) in 1 % der Fälle. DRIVSHOLM (1964) zählte in 44 % der Fälle mit Plasmozytom eine Zellproliferation mit vermehrtem Nukleolengehalt. Mehrkernige Formen beobachteten FRESEN und KINDLER (1966) in 2 % ihrer 52 Myelome und vermehrt Nukleolen in 5 - 37 % der Fälle - je nach Paraproteintyp verschieden.

3.1.2.3. Plasmazellatypien

Neben den oben beschriebenen Besonderheiten werden Atypien an Kern und Zelleib als diagnostische Hinweise für eine maligne Plasmazellproliferation genannt: Die schon von RUSSEL (1890) beschriebenen und nach ihm benannten Einschlußkörperchen sollen nach PEARSE (1953) nur von Plasmozytomzellen synthetisiert werden. SNAPPER (1947), BESSIS (1961) und HYUN (1976) fanden sie jedoch auch bei Gesunden. Im Cytoplasma von Plasmozytomzellen finden sich häufig Vakuolen (STICH et al. 1955; DRIVSHOLM 1964; MALDONADO 1966; FATEH 1974). Bei 91 % der 33 Myelompatienten, die DRIVSHOLM (1964) untersuchte, waren in durchschnittlich 11,8 % (Streubreite 0 - 88 %) der Plasmazellen im Sternalpunktet Vakuolen zu erkennen. HYUN (1976) fand sie jedoch auch bei Gesunden und bei Patienten mit reaktiver Plasmozytose. Die von vielen Vakuolen schaumig oder wabig aufgetriebenen "cellules de Mott", "Morulazellen" oder "Traubenzellen" erachtete STICH (1955) als pathognomonisch für das Plasmozytom. Sie wurden jedoch auch bei nichtmyelomatösen Erkrankungen beobachtet (HYUN 1976).
Als weiteres Indiz für Myelom wurden sog. "flaming cells", oder "Thesaurozyten" angeführt (PARASKEVA et al. 1961; MALDONADO et al. 1965;, RIVERS und PATNO 1969). MALDONADO und Mitarbeiter entdeckten 1965 in ihrer cytomorphologischen Studie über 19 Patienten mit multiplem Myelom in 3 Fällen

solche Flammenzellen. Dabei handelte es sich ausschließlich um IgA-Plasmozytome. Auch RIVERS und PATNO (1969) kamen in einer cytomorphologischen und cytochemischen Untersuchung zu einem ähnlichen Resultat. Unter 72 Knochenmarksausstrichen von Patienten mit Plasmozytom, Morbus Waldenström, atypischen Formen von lymphatischen Erkrankungen oder Retikulosen mit Paraproteinämie, fanden sie Flammenzellen ausschließlich bei 19 IgA-Myelomen. Auch die Flammenzellen und Thesaurocyten wurden jedoch bei reaktiven Prozessen von einer Anzahl anderer Autoren beobachtet (BRITTIN et al. 1963; KNEDEL et al. 1963; BEGEMANN 1975; HYUN 1976). Dasselbe gilt, nach CANALE (1974) und HYUN (1976), auch für die von SNAPPER und KAHN (1971) beschriebenen kristalloiden, nadelförmigen Einschlüsse im Cytoplasma der Plasmazellen.
Intranukleäre Einschlüsse sind nach SNAPPER et al. (1971) ein häufiger Befund bei der Kahler'schen Krankheit. WILDHACK (1968) konnte sie bei 10 von 46 Myelomen beobachten. Beim einzelnen Patienten enthielten 1 - 8 % der Plasmozytomzellen solche Einschlüsse. Die gleichen Autoren fanden sie jedoch auch bei Amyloidose, Lymphadenose und anderen nichthämatologischen Erkrankungen. Auf die Schwierigkeiten der Differentialdiagnose beim Auftreten atypischer Plasmazellformen wiesen mehrere Autoren hin (BRÖCHER 1966; MÄRKI 1966; OSSERMAN 1971; SNAPPER 1971; BEGEMANN 1975; KYLE 1975; BURKHARDT 1976; SUN et al. 1979). Bei einigen Myelomen war eine Proliferation mit "lymphoiden Retikulumzellen" beobachtet worden, so daß die "Einordnung dieses Bildes als Plasmozytom mit atypischer lymphoretikulärer Zellwucherung oder aber als Lymphosarkom mit Paraproteinämie nur mehr oder weniger willkürlich erfolgen mußte" (BURKHARDT 1976). In der cytomorphologischen Studie KYLE'S (1975) über 869 gesicherte Plasmozytomfälle waren in 1 % der Fälle Plasmazellen mit lymphoidem Aspekt zu beobachten, weshalb anfangs die Diagnose Lymphosarkom oder auch Morbus Waldenström gestellt wurde.

Zusammenfassung der lichtmikroskopischen, cytologischen Arbeiten

1. Der relative Anteil der Plasmazellen im Knochenmarksausstrich ist kein sicheres pathognomonisches Kriterium für ein Plasmozytom. Insbesondere bei Frühstadien des Plasmozytoms sind keine eindeutigen Ergebnisse zu erwarten.

2. Als einziges, myelomspezifisches, cytomorphologisches Merkmal gilt die Reifungsdissoziation zwischen Kern und Cytoplasma; sie ist aber nicht in allen Fällen vorhanden. Häufiger kommt sie in fortgeschrittenen Fällen vor. Ihr diagnostischer Wert ist daher beschränkt.

3.2. fluoreszenzoptische Befunde

Erst vor kurzem berichteten MORELL und Mitarbeiter (1977; 1978) von einem gelungenen Versuch, zwischen benigner und maligner monoklonaler Gammopathie bzw. zwischen reaktiver und myelomatöser Plasmozytose zu unterscheiden. Dazu benutzten sie drei Parameter:

1. Prozentsatz der Plasmazellen und kernhaltigen lyphoiden Zellen mit fluoreszenzoptischen nachgewiesenem Immunglobulin im Cytoplasma.
2. Prozentsatz der Zellen im Knochenmarksausstrich, die fluoreszenzoptisch monoklonales Immunglobulin aufweisen.
3. M-Gradient in g % des gesamten Serumproteins.

Diese 3 Kriterien wurden in einer Formel verrechnet. Damit ließ sich in 91 % der untersuchten Fälle eine Unterscheidung zwischen gutartigen und bösartigen Fällen treffen.

LINDSTRÖM et al. (1978) wiesen aber darauf hin, daß diese von MORELL benutzten Daten nur schwer zu gewinnen seien und

daß schließlich auch in der Arbeit MORELL'S bei 10 % der Fälle eine falsche Diagnose gestellt worden sei. Nach STAVEM et al. (1976) und GENTILHOME (1977) ist indessen der Wert der Immunfluoreszenzuntersuchungen des Knochenmarks für die Diagnose eines multiplen Myeloms ohne Paraproteinämie oder Paraproteinurie nicht zu bestreiten.

3.3. elektronenoptische Befunde

BRAUNSTEINER und Mitarbeiter (1953, 1956), die als erste die Feinstruktur der Plasmazelle beschrieben haben, konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Myelomzellen und normalen Plasmazellen finden. In der Folgezeit haben mehrere Forscher morphologische Besonderheiten beim Plasmozytom beschrieben. BRECHER et al. (1964) klassifizierten Zellen von Plasmozytom- und Macroglobulinämie-Kranken als "typisch" oder "untypisch". Die letzteren auf Grund von Merkmalen wie mangelnde Ausdifferenzierung des endoplasmatischen Retikulums. Es wurde aber kein Versuch unternommen die neoplastischen mit normalen Plasmazellen zu vergleichen.

SORENSON (1964) stellte den polymorphen Charakter der Myelomzellen in den Vordergrund und bemerkte, daß eine Anzahl abnormer Merkmale in den Plasmazellen zu finden sei, die aber auch bei reaktiven Plasmozytomen zu beobachten gewesen seien. Diese Auffälligkeiten waren: gesteigerte Zellgröße, gesteigerte Zahl und gewöhnliche Struktur der Mitochondrien und des endoplasmatischen Retikulums. ZUCKER-FRANKLIN (1964) hält Besonderheiten von Myelomzellen wie Polymorphie, abnorme Größe der Nucleoli oder Hervortreten der Zentriolen nicht für sichere Unterscheidungsmerkmale von der reaktiven Plasmozytose.

MALDONADO et al. (1966) unterschieden lediglich zwischen "reifen und unreifen" Myelomzellen bei ihrer Studie über die Plasmozytomzelle. Die ersteren ähnelten normalen Plasma-

zellen. Einige der letzteren ähnelten unreifen, aber normalen Plasmazellen. Andere Formen waren "anaplastisch" und zeigten verschiedene bizzarre Normabweichungen des Zellumrisses und deren Struktur. Sie erwähnen die Reifungsdissoziation zwischen Kern und Zelleib bei einigen unreifen Zellen. SMETANA et al. (1974) berichteten über feinstrukturelle Untersuchungen an Myelomzellen von 6 Patienten. Als wichtigstes Ergebnis stellten sie die Beobachtung häufiger asynchroner Ausreifung zwischen Nucleolus, Kern und Zytoplasma bei 50 % der Patienten dar. Auch GRAHAM und BERNIER (1975) kamen in ihrer Vergleichsstudie zwischen 52 Patienten mit verschiedenen monoklonalen Gammopathien und 22 Patienten mit reaktiver Plasmozytose zu einem ähnlichen Resultat. Das Knochenmark von 97 % der Patienten mit maligner Gammopathie enthielt Plasmazellen mit einer deutlichen Diskrepanz zwischen Zellreife und Zytoplasmadifferenzierung. Diese Reifungsdissoziation fanden sie in den reaktiv vermehrten Plasmazellen nicht. Auch die Patienten mit nicht-myelomatöser monoklonaler Gammopathie zeigten größtenteils keine Reifungsdissoziation; unreife, aber sonst morphologisch unauffällige Plasmazellvorstufen wurden bei jeder reaktiven Plasmozytose gefunden.

Die bisher beschriebenen Befunde: große unregelmäßig geformte und gering differenzierte Kerne mit lockerer Chromatinstruktur und großen abnorm geformten Nucleolen in differenziertem Cytoplasma sind nach SMETANA (1974) zwar "regelmäßig" in Plasmozytomzellen nachzuweisen, sind aber nach HUHN (1968) und GRAHAM (1974) nicht nur beim Plasmozytom zu erheben. Die folgenden Besonderheiten sind von Einzelfällen beim Myelom bekannt geworden: Große Fibrillenbündel im Cytoplasma, meist in Nachbarschaft des Kernes, durch die die Zellorganellen verdrängt werden (HUHN et al. 1968), kristalloide Einschlüsse im Cytoplasma und im Kern (BESTETTI-BORSISIO et al. 1965; SUZUKI et al. 1970) und große Cytoplasmainvaginationen innerhalb des Kernes (SMETANA 1971).

Zusammenfassung der elektronenoptischen Ergebnisse:

Bisherige feinstrukturelle Untersuchungen an der Myelomzelle haben im wesentlichen die Ergebnisse der Lichtmikroskopie bestätigt und eine große Anzahl auffälliger Merkmale neoplastischer Plasmazellen gezeigt. Sie sind jedoch nicht als diagnostisch signifikant zu werten.

3.4. Cytochemische Befunde

Nach BRITTINGER (1965) und SCHUBERT (1968; 1969) soll sich die quantitative Bestimmung der ATP-Ase zur Unterscheidung zwischen normaler Plasmazelle und Plasmozytomzelle eignen: Aktivität dieses Enzyms war nur in durchschnittlich 3,6 % der Plasmozytomzellen von 52 Myelom-Patienten (Streuung 0 - 51 %) festzustellen, demgegenüber in 62 % der nichtmalignen Plasmazellen. AZAR (1972) und LEJEUNE et al. (1972) jedoch fanden die ATP-Ase-Aktivität auch regelmäßig bei reaktiven Plasmozytosen erniedrigt.
Nach LÖFFLER et al. (1963), KAPLOW (1964), MIURA (1968), SNAPPER (1971) und LEDER (1971) ist die Aktivität der sauren Phosphatase im Myelomzellen höher als in normalen Plasmazellen. Diese Erhöhung unspezifischer Esterasen beim Myelom soll weitgehend parallel mit der Unreife der Plasmazellen einhergehen (MIURA et al. 1968).

Zusammenfassung der cytologischen Arbeiten

Die Plasmozytose über 30 % im Knochenmarksausstrich wird von mehreren Autoren als diagnostisches Kriterium für das Plasmozytom angeführt. Zahlreiche Autoren jedoch verweisen auf die begrenzte Aussagekraft des Knochenmarksausstriches.

1. In einem beachtlichen Teil klinisch eindeutiger Myelomfälle gelingt es durch die Knochenmarksaspiration nicht, eine Plasmozytose überhaupt nachzuweisen.

2. In den Fällen, die nicht eine massive Plasmazellvermehrung im Ausstrich aufweisen, gelingt es auch mit aufwendigeren qualitativen Methoden nicht, eine eindeutige Diagnose zu stellen. Spezifische Merkmale der Myelomzelle sind nicht bekannt. Die Frage nach der benignen oder malignen Natur einer Plasmozytose, mit der der Kliniker heute in zunehmendem Maße konfrontiert wird, bleibt nach den Ergebnissen bisheriger cytologischer Untersuchungen immer noch offen. Dies gilt vor allem für die Frühstadien der Myelomkrankheit. Aussichtsreich ist in diesen Fällen der fluoreszenzmikroskopische Nachweis von monoklonaler Paraproteinproduktion im Cytoplasma.
3. In einzelnen Fällen bereitet auch die Unterscheidung zwischen Plasmozytom, Immunoblastom oder Immunozytom große Schwierigkeiten.

3.5. histologische Befunde

Die Aussagekraft der Plasmozytomdiagnostik im Sternalpunktat ist begrenzt und der Knochenbiopsie deutlich unterlegen (DOMINOK 1971; CANALE 1974; FATEH 1974), da hier neben der Cytologie die Struktur des Infiltrates selbst und der Nachbargewebe wie Knochen und Hämatopoese zu beurteilen sind (CANALE 1974; FATEH 1974).
Die Knochenmarkshistologie beim Plasmozytom wurde bisher nur von vergleichsweise wenigen Autoren bearbeitet (CARSON 1955; DIEZEL 1961; LUI et al. 1967; DEMMLER 1968; RAPPAPORT 1969; SNAPPER und KAHN 1971; BURKHARDT 1971; CANALE 1974; MEUNIER et al. 1977) wobei das Hauptaugenmerk bisher vorallem auf die Myelomzellinfiltration selbst gerichtet war.
Kleine Ansammlungen von Plasmazellen ausschließlich in Nachbarschaft mit Blutgefäßen sprechen nach Ansicht mehrerer Autoren gegen das Vorliegen eines multiplen Myeloms (DIEZEL 1961; LIU et al. 1967; AZAR 1968; SNAPPER und KAHN 1971;

BURKHARDT 1964, 1971). Auch Untermischung von proliferierenden Plasmazellen mit normaler Hämatopoese ohne jegliche Zellaggregation spricht gegen das Plasmozytom (AZAR 1968; CANALE 1974).
Als spezifisches Myelommerkmal werden von CARSON (1955), LIU et al. (1967), AZAR (1968), RAPPAPORT (1969), SNAPPER und KAHN (1971) und CANALE (1974) knötchenförmige und flächenhafte Plasmazellaggregationen angesehen.
CARSON et al. (1955) weisen in ihrer Studie besonders darauf hin, daß beim Myelom einzelne Plasmazellherde in der Biopsie zu beobachten sind und daß zwischen diesen Konglomeraten eine diffuse Markdurchwanderung mit Plasmazellen zu erkennen sei. AZAR (1968) fand Plasmazellaggregationen, die er "Metastasen" nannte, und bei 65 autoptisch gesicherten Myelomen in 4,6 % finden konnte; nicht dagegen bei 25 Fällen von nichtmyelomatösen Plasmozytosen mit γ-Dysglobulinämie, die er zum Vergleich herangezogen hatte. Die reaktiven Zellen waren alle ausgereift und der Hämatopoese als einzelne Zellen beigemischt oder aber perivaskulär angeordnet, während die Tumoraggregate bei den Myelomen aus unreifen, anaplastischen Plasmazellen bestanden. 1974 berichteten CANALE und COLLINS über 73 Patienten bei denen in der Knochenmarksbiopsie eine Plasmozytose zu beobachten war. Darunter ließen sich auf Grund der klinischen Daten 27 Fälle als gesicherte Myelome betrachten und die restlichen 46 als "reaktive Plasmozytosen". Bei 78 % der Plasmozytome wurden homogene Knötchen von der Mindestgröße eines halben Gesichtsfeldes beschrieben, während bei den reaktiven Plasmozytosen keine solchen Veränderungen erkennbar waren. Hier imponierte eine locker diffuse, perivaskuläre oder in das Mark untermischte Proliferation vorwiegend reifer Plasmazellen. In 34 % der Myelome lag eine diffuse, flächenhafte und homogene Plasmazellinfiltration vor, die jedoch auch bei einem Fall mit nicht myelomatöser Plasmozytose zum Vorschein gekommen war. Diese Autoren weisen auch auf die Fettverarmung des myelomatösen Knochenmarkes und auf die

regelmäßige Reduktion der Hämatopoese hin. Aber auch in 13,6 % der nichtmyelomatösen Plasmozytosen waren unreife und mehrkernige Plasmazellvorstufen zu finden. Ihre Ergebnisse fassen sie wie folgt zusammen: "Das Verteilungsmuster der Plasmazellen ist Ausdruck der neoplastischen Natur des Myeloms und sollte größere Bedeutung bei der Diagnosestellung erlangen als gegenwärtige cytologische Kriterien ... Die für die Diagnose entscheidenden Veränderungen der Gewebsarchitektur gehen im Knochenmarksausstrich häufig verloren und können nur in der Biopsie beobachtet werden". Ergänzend zu diesen Befunden über die Plasmazellinfiltration beim Myelom sind die Ergebnisse histomorphologischer Arbeiten anzuführen, die zum Studium der reaktiven Plasmazellvermehrung bei akuten, sowie chronischen Enzündungen und malignen Tumoren (LENNERT 1952; BURKHARDT 1964; BINSACK 1979) durchgeführt wurden. Als wesentliche Befunde werden von den genannten Autoren eine perivaskuläre, dichte Säume bildende Plasmozytose und eine zeitlich verzögerte diffuse Plasmazellvermehrung beschrieben, fallweise mit starker Bildung von Russel-Körperchen.

Bisher vorliegende histopathologische Studien über Veränderungen an Strukturen die dem Tumorinfiltrat benachbart sind: Veränderungen des Knochens bei multiplem Myelom wurden 1977 von MEUNIER und Mitarbeitern mitgeteilt. In ihrer histomorphometrischen Analyse der Beckenkammbiopsien von 31 Patienten mit multiplem Myelom fanden sie in 35,5 % der Patienten mit multiplen Myelom eine Knochenzerstörung und diffuse Spongiosarefizierung. In keinem Fall war der Knochenabbau durch direkte Verdrängung seitens des Plasmazellinfiltrates verursacht, sondern durch Osteoklasten. Sie fanden auch vermehrt Osteoblasten vor, die aber zerstörten Knochen nicht wiederaufbauen könnten. In einigen Fällen (3,1 %) ließ sich keine Verminderung des Knochens feststellen, sondern sogar ein volumetrisch vermehrter Knochenanteil dichten Knochens. Ausgeprägte Veränderungen an den Gefäßen beobachtete DEMMLER (1969) in einer Einzelfalluntersuchung. Neben dem retikulin-

faserreichen Zellgewebe aus massenhaft proliferierten atypischen, polymorphen und vielfach mehrkernigen Plasmazellen, die die Hämatopoese vollkommen verdrängt hatten, registrierte er eine starke Verquellung der subintimalen Wandschichten mit Einengung des Lumens an allen größeren Gefäßen, eine ausgeprägte adventitielle Kollagenfaservermehrung und eine nahezu vollständige Ausfüllung der Knochenmarksinus mit PAS-positivem Material.

Beobachtungen über das Fettmark werden von CANALE et al. (1974) MEUNIER et al. (1977) mitgeteilt, die bei knapp 50 % der Fälle im Vergleich zu einem Normalkollektiv signifikante Verminderung des Fettmarkes auf durchschnittlich 15 - 25 Vol. % beobachteten. Der Volumenanteil des Fettmarkes war umso geringer je größer das Plasmazellinfiltrat ausgeprägt war.

Zusammenfassung Kapitel 3

In der Tabelle 11 sind die Ergebnisse bisheriger morphologischer Arbeiten zur Differenzierung zwischen Plasmozytom und reaktiver Plasmozytose zusammengefaßt.
Die Ergebnisse cytologischer und histologischer Arbeiten lassen erkennen, daß zur Diagnose "multiples Myelom" sowohl die Anzahl der Plasmazellen, der Reifegrad und ganz besonders das Verteilungsmuster der Plasmazellen, sowie Veränderungen von dem Infiltrat benachbarter Strukturen berücksichtigt werden müssen. Auf die hohe Wertigkeit der Knochenbiopsie gegenüber der Knochenmarksaspiration wird deshalb von vielen Autoren hingewiesen. Als Ort der Biopsie wird von KYLE (1975) der Beckenkamm empfohlen, da es nach Sternalpunktionen zu Frakturen gekommen war. Als Routineverfahren fordert CANALE (1974) die Knochenbiopsie, da in der Knochenbiopsie bereits die Frühformen das noduläre Plasmazellwachstum beobachtet werden kann. Deshalb sollte zur Unterscheidung von "benigner oder maligner Gammopathie" eine Knochen-

Tab. 11 Übersicht über verschiedene Knochenmarkstudien zur Unterscheidung zwischen Myelom und reaktiver Plasmozytose

	Merkmale, die für Plasmozytom sprechen	Merkmale, die für reaktive Plasmozytose sprechen
C Y T O L O G I E		
Lichtmikroskopie		
quantitativ	Zunahme der Plasmazellvermehrung bei mehreren Beobachtungen (Hällen 1966)	
	Plasmazellvermehrung von mehr als 30 % (Durie 1977)	Plasmazellvermehrung von weniger als 10 % (Bessis 1961)
qualitativ	überwiegend unreife Formen (Osserman 1959, Rohr 1960, Snapper et al. 1971, Azar 1972, Canale et al. 1974, Kyle 1975)	vorwiegend reife Zellformen (Aherne 1958, Liu et al. 1967, Azar 1968)
	mehr als 3 Nucleolen/Plasmazelle (Snapper et al. 1971)	
	Nucleolus/Kern 0,32 oder größer (Aherne 1958)	
	Reifungsdissoziation zwischen Kern und Cytoplasma (Snapper et al. 1964, Begemann 1975)	
	Mehrkernigkeit (Begemann 1975)	
	Polymorphe Plasmazellen (Bayrd 1948, Sandkühler 1951, Snapper et al. 1971, Begemann 1975)	
	"Traubenzellen" (Stich 1955, Rappaport 1969, Snapper et al. 1971)	

	Merkmale, die für Plasmozytom sprechen	Merkmale, dir für reaktive Plasmozytose sprechen
Elektronenmikroskopie	Reifungsdissoziation zwischen Kern und Cytoplasma (Smetana 1974, Graham et al. 1975)	vorwiegend reife Zellformen (Graham et al. 1975)
	häufig cytoplasmatische Dysplasie: bizarre Strukturen, Christae-Veränderungen (Sorenson 1964, Huhn et al. 1968, Graham et al. 1975)	keine Reifungsdissoziation (Graham et al. 1975)
HISTOPATHOLOGIE	knötchenhafte und flächenhafte Plasmazellaggregationen mit wenig dazwischen liegender Myelopoese (Carson 1955, Liu 1967, Azar 1968, 1972, Rappaport 1969, Snapper 1971, Canale 1974)	fehlende Plasmazellaggregationen (Azar 1968, 1972, Canale 1974)
		ausschließlich perivaskuläre Plasmazellproliferation (Diezel 1961, Liu 1967, Azar 1968, Snapper 1971, Burkhardt 1971, Canale 1974)
IMMUNFLUORESZENZ	Färbung der Plasmazellen nur durch ein Schwer- und/oder ein Leichtketten-Antiserum (Azar 1972, Morell et al. 1974)	Aufleuchten von Plasmazellen mit verschiedenen Typen von Schwer- und/oder Leichtketten-Antisera (Morell et al. 1974)
CYTOCHEMIE	Aktivitätsanstieg der sauren Phosphatase (Kaplow et al. 1964, Miura et al. 1968, Snapper et al. 1971)	
	Aktivitätserniedrigung der ATP-ase in Myelomzellen (Brittinger et al. 1965, Azar 1972, Lejune et al. 1972)	

Merkmale, die für Plasmozytom sprechen	Merkmale, dir für reaktive Plasmozytose sprechen

Morphologische Merkmale, die keine Unterscheidung erlauben:

Prozentualer Anteil der Plasmazellen im Knochenmarksausstrich (Fadem et al. 1950, Wells 1952, Clark et al. 1954, Wolf et al. 1954, Hällen 1966, Liu et al. 1967, Dammaco et al. 1968, Osserman 1968, Azar 1968, Barth et al. 1969, Buonocore et al. 1970, Snapper et al. 1971, Canale et al. 1974, Kyle 1975, Hyun 1976)

intranucleäre und intracytoplasmatische Einschlußkörper (Snapper et al. 1971)

intracytoplasmatische Vakuolen (Snapper et al. 1971)

Eiweißniederschläge oder Amyloidablagerungen (Azar 1966)

biopsie durchgeführt werden. Angesichts relativ langsamer Wachstumsgeschwindigkeiten des Myeloms, seien hiermit pathognomonische Veränderungen bereits Monate oder Jahre vor dem Zeitpunkt zu erkennen, bevor mit anderen Laboruntersuchungen die Diagnose gestellt werden könne.

4. Beiträge zur Stadieneinteilung, Prognosestellung und Therapiekontrolle des multiplen Myeloms

4.1. Die Prognose des multiplen Myeloms

Zum Zeitpunkt der Diagnose läßt sich nicht sicher sagen, wie lange die Kahler'sche Krankheit schon bestanden hat; denn sie beginnt meist schleichend und sie verläuft lange symptomlos (OWEN et al. 1959; MARTIN 1961; WALDENSTRÖM 1962; MÄRKI und WUHRMANN 1963, BRÜCHER 1966; HOBBS 1969; NORGAARD 1971; OSSERMAN et al. 1972; SALMON und DURIE 1973). SALMON und DURIE (1973) bezeichneten dieses Stadium als symptomlosen "praeklinischen Eisberg"; HOBBS (1969) errechnete aus der Wachstumsgeschwindigkeit von Myelomzellen in vitro, daß das IgG-Myelom erst nach 33, das IgA-Plasmozytom nach 21 und das Bence-Jones Myelom nach 11 Jahren klinisch mit meßbarer Paraproteinsekretion in Erscheinung tritt, von dem Zeitpunkt an gerechnet, an dem eine einzige mutierte Zelle entstanden ist. NORGAARD (1971), STEVENS (1971) und FINE (1979) beobachteten Fälle mit sogenannter "rudimentärer" M-Zacke 3 - 24 Jahre lang, bevor sie schließlich in das symptomatische Stadium übergingen, das nach DURIE und SALMON (1975) und HARTWICH (1978) einen regelmäßigen Ablauf erkennen läßt. Zuerst treten Knochenschmerzen auf, dann ist das ausgeprägte Knochenmarksinfiltrat und die typische Paraproteinzacke sichtbar, dann die radiologische Skelettläsion. Am Ende der Erkrankung treten die Symptome einer Niereninsuffizenz, einer Anämie und Hypercalziämie auf. Häufigste Todesursachen sind: interkurrente Infektionen, Niereninsuffizienz, Folgen von Spontanfrakturen, Tumorwachstum im ZNS, hämorrhagische Diathese, Hyperviskositätssyndrom zerebrale Thrombosen und selten ein paraproteinämisches und hyperkalzämisches Koma.

Die mittlere Lebenserwartung des klinisch manifesten multiplen Myeloms beträgt unbehandelt weniger als 1 Jahr (KYLE und

BAYRD 1976). Mit der heutigen Chemotherapie werden inzwischen mittlere Überlebenszeiten von 3 - 5 Jahren erreicht (Tab. 12). Die Auswahlmöglichkeit unter verschiedenen Therapieregimen wird für den Kliniker zunehmend vielfältiger,

Tab. 12 Literaturmitteilungen zur Prognose des Multiplen Myeloms

Autor	Publikation Jahr	Patienten Zahl	Überlebenszeiten (Monate)
ALEXANIAN	1975	392	22 +
KYLE	1976	869	20 +
GERBER, FATEH	1978	709	58 +
FARANGHI	1978	76	40 +
WOODRUFF	1979	186	24 +

+ = mediane Überlebenszeit ab Diagnose (Monate)

setzt jedoch eine zunehmend differenzierte diagnostische Einschätzung des Patienten voraus (ALEXANIAN et al. 1972; FATEH 1976; SONNTAG 1977; SALMON et al. 1978). Auf der Suche nach prognostisch relevanten Faktoren war in allen größeren Studien das signifikant ungünstigere Abschneiden der Patienten mit höherem Alter nachzuweisen (FATEH 1974; ALEXANIAN et al. 1975; KYLE und ELVEBACK 1976; KYLE und BAYRD 1976; FARANGHI et al. 1978; GERBER 1978; DURIE et al. 1980). Bezüglich des Geschlechtes waren Männer schlechter einzustufen (ALEXANIAN et al. 1975; FARANGHI et al. 1978; GERBER 1978).

4.1.1. Biochemische Veränderungen und Prognose

Als weitere wichtige prognostische Faktoren wurden in allen Serien mit großen Fallzahlen neben Osteolysen angegeben:

Hämoglobin, Kalziumspiegel im Serum, Kreatininspiegel im Serum und Bence Jones-Proteinurie (FATEH 1974; ALEXANIAN et al. 1975; KYLE und BAYRD 1976; KYLE und ELVEBACK 1976; FARANGHI et al. 1978; GERBER 1978; DURIE et al. 1980). Über den Zusammenhang zwischen Prognose bzw. Überlebenszeit und dem immunologischen Typ des Paraproteins sind von zahlreichen Autoren Untersuchungen angestellt worden (OLHAGEN 1949; HOBBS 1969; SALMON 1972; WUHRMANN und WUNDERLY 1949; FATEH 1974; KYLE 1976; MEHRSTEDT 1977; GERBER 1978).

Einige berichten, daß IgA-Myelome und/oder Bence Jones-Proteinurie per se tendenzmäßig schlechter einzustufen seien (RUFFLE et al. 1963; WILLIAMS et al. 1966; ALPER 1966; KLEMM 1966; MÄHR et al. 1966; LAMERZ et al. 1968; HOBBS 1969), während andere nicht diese Meinung vertreten (ASTALDI 1954; BERG et al. 1957; OSSERMAN 1958; KABELITZ 1966; BRÖCHER 1966; FRESEN und KINDLER 1966; FATEH 1974; ALEXANIAN et al. 1975; GERBER 1978). Festzuhalten bleibt, daß in allen Serien mit großen Fallzahlen keine prognostisch signifikanten Unterschiede gefunden werden konnten (ALEXANIAN et al. 1975; GERBER 1978), prognostisch ungünstig sind IgD-, IgE- und Leichtketten-Plasmozytome einzustufen; ein signifikanter Unterschied gegenüber anderen Immunglobulinklassen war wegen geringer Fallzahlen jedoch nicht nachzuweisen (FISHKIN 1972; FATEH 1974; KNEDEL et al. 1976; KYLE und BAYRD 1976; GERBER 1978). Die schlechte Prognose der reinen Leichtketten-Myelome und der seltenen "non secretory"-Plasmozytome erklärt sich aus ihrem späteren Minifestationszeitpunkt (PIVER et al. 1972; FATEH 1974; KYLE und BAYRD 1976). Daß auch die Höhe des M-Gradienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung oder dem Therapiebeginn keine prognostische Wertigkeit besitzt, zeigen die Untersuchungen von WALDENSTRÖM (1970), von FATEH und GERBER (1978). Sie konnten auch nachweisen, daß die Abnahme des M-Gradienten während der Therapie keinen wesentlichen Einfluß auf die Überlebenszeit hat. Zu dieser Erkenntnis war auch SALMON (1972) durch

zellkinetische Studien gelangt. Er beobachtete sowohl Patienten mit einer extrem hohen M-Zacke (8,0 g %) und mit einem klinisch weit fortgeschrittenen Myelom als auch Kranke mit sehr kleinem M-Gradienten und niedriger Syntheserate des Immunglobulins, aber dennoch sehr ausgeprägten Krankheitszeichen. Er konnte keinen Zusammenhang zwischen der verschiedenen biologischen Aktivität und dem Paraproteintyp sowie der Zellmorphologie beobachten.

4.1.2. Morphologische Befunde und Prognose

Über den Zusammenhang zwischen dem morphologischen Bild des multiplen Myeloms und seiner Prognose sind von zahlreichen Autoren Untersuchungen angestellt worden. BAYRD wies bereits 1948, also vor Einführung der Zytostatikatherapie, nach, daß der Differenzierungsgrad der Myelomzellen die Lebenserwartung beeinflußt. Während die Patienten mit reifen Zellformen ohne Therapie bis zu 6 Jahren überlebten, starben alle Patienten mit unreifen Zellformen innerhalb eines Jahres. Ein ähnliches Resultat fanden auch OLHAGEN et al. (1949) bei Plasmozytomen die zu den Bence Jones-Plasmozytomen zu rechnen sind, und die insgesamt einen sehr undifferenzierten Zelltyp im Knochenmarksausstrich aufwiesen. WUHRMANN und WUNDERLY (1949) beobachteten bei 10 sogenannten α_2-Plasmozytomen sehr häufig unreife und atypische Myelomzellen. Ähnliche Ergebnisse bei Bence Jones-Proteinurie werden LEY (1954), RUFFLE et al. (1963), WILLIAMS et al. (1966), ALPER (1966), KLEMM (1966), MÄHR et al. (1966) und LAMERZ et al. (1968) berichtet.

ASTALDI und Mitarbeiter stellten 1954 fest, daß unreife Plasmozytome ein ausgeprägteres Proliferationsverhalten und damit eine ungünstigere Prognose haben.KUBOTA et al. (1959) untersuchten bei 78 Fällen von multiplem Myelom das zytologische Bild und den Reifegrad der Knochenmarksplasmazellen. Sie fanden, daß Patienten mit reiferem Zelltypus eine län-

gere Lebensdauer aufwiesen als solche mit unreifen Zellen; in den einzelnen Fällen zeigt sich jedoch eine extreme Streuung. Bei Patienten mit reifen Plasmazellen war die Anämie zur Zeit der Diagnosestellung weniger als bei denen mit unreifen Zellformen. Ein großer Prozentsatz der Fälle mit unreifem Zelltyp zeigte eine Nierenbeteiligung; zwischen dem Zelltyp und der Ausdehnung der Knochenmarksbeteiligung bestand aber keine konstante Beziehung. 1975 fanden CANALE und BERNIER in ihren zytomorphologischen Studien, daß der Grad der Reifungsstörung zwischen Kern und Zytoplasma der Myelomzellen sehr eng zusammenhing mit dem klinischem Ausmaß der Erkrankung, gemessen am Hb-Wert, Knochenbeteiligung, Menge der Plasmazellen im Knochemark, Höhe des M-Gradienten, Stärke der Paraproteinurie und Kreatininclearance. Auch KYLE und BAYRD (1976) wiesen den Einfluß der Zellmorphologie auf die Überlebenszeit nach. In ihren umfangreichen, prognostischen Untersuchungen zeigten sie, daß Myelompatienten mit längerer Überlebenszeit vorwiegend durch differenzierte Myelomzellen charakterisiert waren. AZAR schlug 1973 ein "Grading"-System der Myelomzellen vor und unterteilte sie in hoch, mittel und gering differenzierte Formen. Ein statistischer Beleg bezüglich der prognostischen Aussagekraft fehlte allerdings.

Ein direkter Zusammenhang zwischen Cytomorphologie, Klasse der Paraproteine und Überlebenszeit verschiedener Plasmazytome besteht aber nach anderen Untersuchungen nicht. (ASTALDI 1954; BERG et al. 1957; OSSERMAN 1959; KLEMM 1965 und 1967; KABELITZ 1966; BRÖCHER 1966; FRESEN und KINDLER 1966; FATEH-MOGHADAM 1974).

4.2. Beiträge zur Stadieneinteilung

Eine klinische Stadieneinteilung des multiplen Myeloms ist von DURIE und SALMON (1975) vorgeschlagen worden (Siehe Abb. 3). Nach klinischen Parametern, die retrospektiv ausgewertet wurden, werden drei Stadien unterschieden, die sowohl mit der aus klinischen Daten errechneten Myelomzellmasse als auch mit der Überlebenszeit korrelieren (DURIE et al. 1975). Die Autoren erachten diese Stadieneinteilung - wie dies allgemein anerkannt für die Lymphogranulomatose mit ihrem zunehmend erneuerten "Staging" und den damit verbundenen Therapieerfolgen gilt - als unentbehrlich für eine erfolgreiche Zytostatikatherapie und sinnvolle Prognosestellung. Sie fanden nämlich, nachdem SULLIVAN und SALMON (1972) die Tumorzellmasse als ursächlich prognosebestimmenden Faktor erkannten (Abb. 4), daß die Wahrscheinlichkeit, daß sich während der Therapie resistente Zellen entwickeln, von der Tumorgröße abhängt. Patienten mit forgeschrittenem Stadium zeigten während der Therapie einen deutlichen und schnellen Rückgang des M-Gradienten, hatten aber eine kürzere Überlebenszeit und eine kürzere Remissionsrate als jene Patienten, die eine langsamere Therapieantwort zeigten. 1973 stellte SALMON in seiner zellkinetischen Studie, die die Grundlage für die oben genannte Stadieneinteilung geworden war, fest, daß zwar die Tumorzellmasse mit den klinischen Parametern korreliert, daß aber hiermit keine Aussage über die zu erwartende Überlebenszeit getroffen werden kann, da die Wachstumsgeschwindigkeit, der einzelnen Tumoren verschieden ist. Diese Beobachtung wurde auch schon 1969 von HOBBS gemacht, der einen Zusammenhang der Wachstumsrate mit dem vom Tumor produzierten Paraproteintyp sah.

Abbildung 3

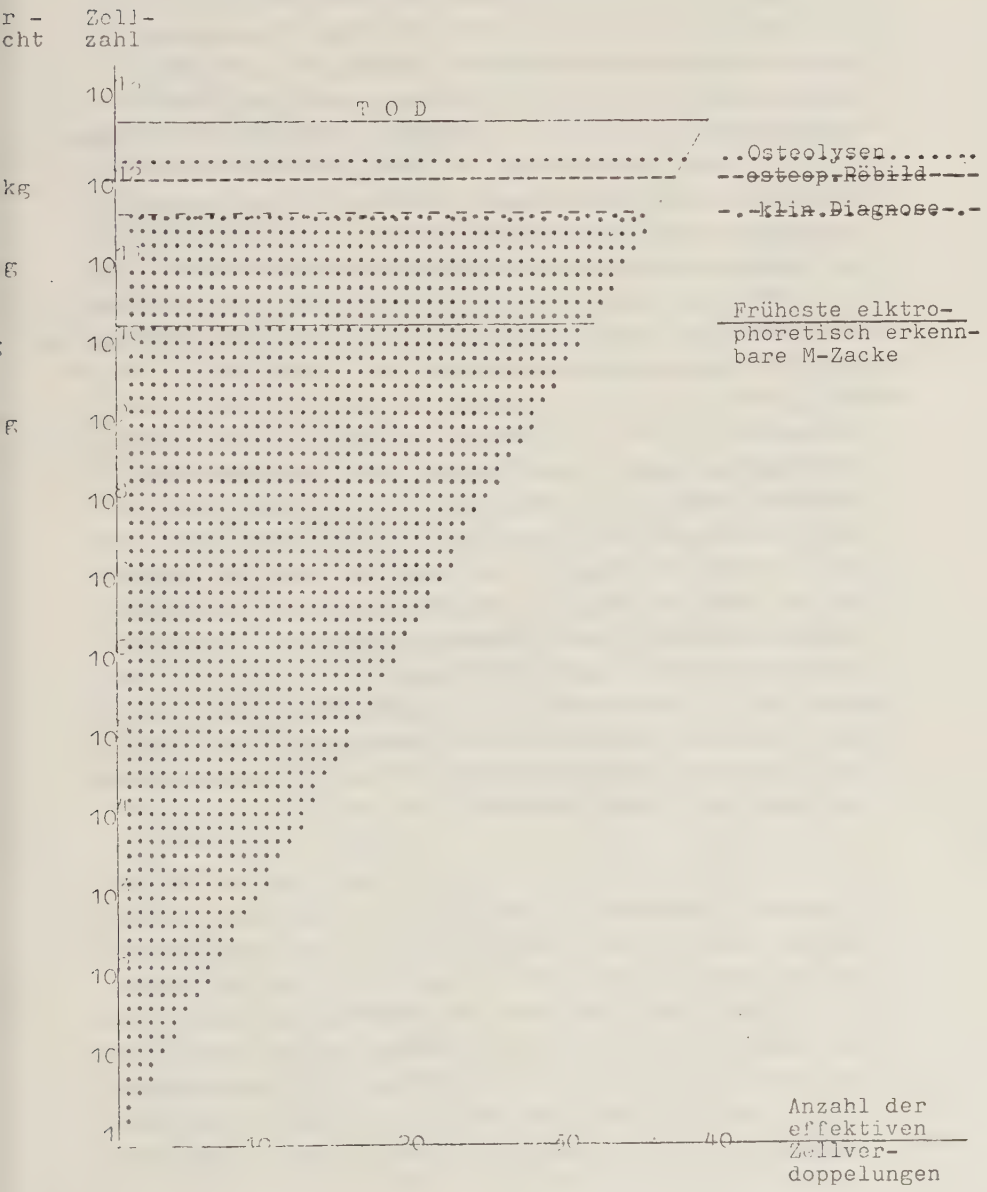
Stadieneinteilung nach DURIE und SALMON (1975)

Stadium	Kriterien	errechnete Myelomzellmasse (Zellen x $10^{12}/m^2$)
I	1. Hb > 10 g % 2. Serum-Kalziumspiegel normal (= 12 mg/100 ml) 3. Im Röntgenbild normale Knochenstruktur oder singuläre Osteolyse 4. Niedrige Produktionsrate des Paraproteins a) IgG < 5 g/100 ml b) IgA < 3 g/100 ml c) BJ-Proteinurie < 4 g/24 Std.	"niedrig" 0,6 x $10^{12}/m^2$
II	alle, die weder in Stadium I oder III passen	"mittel" 0,6 - 1,2 x $10^{12}/m^2$
III	Ein Kriterium oder mehrere der folgenden: - Hb < 8,5 g % - Serum-Kalziumspiegel > 12 mg/100 ml - fortgeschrittene osteolytische Knochenstruktion - hohe Paraproteinproduktionsraten a) IgG > 7 g/100 ml b) IgA > 5 g/100 ml c) BJ-Proteinurie > 12 g/24 Std.	"hoch" 1,2 x $10^{12}/m^2$

Subklassifikation:

A): = relativ normale Nierenfunktion (Serumkreatinin < 2,0 mg/100 ml)
B): = eingeschränkte Nierenfunktion (Serumkreatinin > 2,0 mg/100 ml)

Abb. 4 Abhängigkeit klinischer Symptome des multiplen Myeloms von der Tumormasse (nach SALMON, 1972)



4.3. Problem der Therapiekontrolle beim Plasmozytom

Das pathologisch-anatomische Korrelat des Plasmozytoms ist die Infiltration des Knochenmarks und bzw. oder anderer Organe durch Plasmazellen (FATEH-MOGHADAM 1974). Eine kausale zytostatische Therapie ist gegen diese Zellen gerichtet und ein Erfolg einer solchen Behandlung muß also primär am Verhalten dieser Zellen beurteilbar sein (WALDENSTRÖM 1964; ALEXANIAN et al. 1968). Positiv wird die abnehmende Tendenz der Infiltrationen über mehrere Knochenmarkspunktionen und einen längeren Zeitraum hin gewertet. Dieser Annahme widerspricht FATEH (1974), da das durch Punktion gewonnene Material keinen "repräsentativen Ausschnitt der Gesamtsituation" wiedergebe.
Er empfiehlt wie auch viele weitere Autoren (KYLE 1967, 1968; RIVERS et al. 1969; SNAPPER et al. 1971; OSSERMAN et al. 1972; ALEXANIAN et al. 1975) zur Kontrolle des Therapieerfolges die Verlaufsbestimmung des Paraproteingehaltes. Ein 50 %iger Paraproteinabfall im Serum oder Urin bei Bence Jones-Proteinurie wird von diesen Autoren als ein verläßliches Zeichen des Therapieerfolges angesehen. Weil die Halbwertszeit der Bence Jones-Proteine (T = 8 - 12 Stunden) viel kürzer ist als die der Serumglobuline (^{T}IgG = 15 - 20 Tage), wird ein deutlicher Abfall der Bence Jones-Proteinurie gewöhnlich eher beobachtet als der der Serumglobuline (OSSERMAN und TAKASHI 1972).

Der Wert dieser Therapiekontrolle wird allerdings von verschiedenen Forschern bezweifelt, da sie unter der cytostatischen Therapie akute Neuproliferation mit Verlust oder Verminderung des Paraproteins beobachten konnten (KLEMM et al. 1965, 1968; AXELSSON 1966; WALDENSTRÖM 1970). Als Resultate cytologischer Untersuchungen an 46 Myelompatienten nach Alkerantherapie, die AXELSSON 1966 durchgeführt hatte, stellt er fest, daß mit der Therapie der M-Gradient zwar abgesunken war, aber die Plasmazellzahl in 48 % der

Fälle angestiegen war. Auch die Beobachtungen von ALEXANIAN (1975) weisen darauf hin, daß der Abfall des Paraproteins sich nicht als Bewertungsmaßstab für den Therapieerfolg heranziehen läßt. An 482 cytostatisch behandelten Myelompatienten konnte er zeigen, daß die Oberlebenszeit und die Remissionszeiten bei denjenigen Patienten, die initial einen schnellen und starken Rückgang der Paraproteine aufwiesen, deutlich kürzer war als die Oberlebenszeit bei Patienten die eine langsame Paraproteinsenkung zeigten. Weitere Parameter für die Verlaufsbeurteilung bzw. für die Beurteilung des Therapieerfolges sind nach ALEXANIAN et al. (1970, 1975), FATEH (1974), BERGSAGEL et al. (1975) und OSSERMANet al. (1975): Ein Hämoglobinanstieg um mindestens 2 g %, bei Patienten mit Hb-Werten $<$ 11 g %, Normalisierung eines zuvor erhöhten Calciumspiegels, Anstieg der polyclonalen Immunglobuline und schließlich röntgenologisch gesicherte Rückbildung von Knochenherden. Dieser Parameter ist aber nach FATEH (1974) und OSSERMAN et al. (1975) der unzuverlässigste Indikator eines Therapieeffektes: Sie können häufig nach begonnener Therapie zunehmen, was aber nicht als Mißerfolg einer Chemotherapie gewertet werden sollte, wenn die anderen Parameter eine positive Antwort auf die Behandlung zeigen. "In den meisten Fällen bleiben die Osteolysen bestehen" (OSSERMAN et al. 1975). In etwa 10 - 15 % wird eine Rekalzifizierung der Osteolysen erst nach 6 - 12 Monaten beobachtet (ALEXANIAN et al. 1968; OSSERMAN et al. 1975).

Zusammenfassung Kapitel 4

Neuere Arbeiten über die Zellkinetik beim multiplen Myelom haben die Möglichkeit aufgezeigt, auf Grund klinischer Parameter die Tumorzellmasse zu errechnen und eine exakte Stadieneinteilung vorzunehmen. Es zeigte sich, daß die Größe der Tumorzellmasse mit den klinischen Symptomen korrespondiert und letztlich prognosebestimmend ist. In mehreren Studien wird deutlich, daß hiermit sozusagen eine "augenblickliche Bestandsaufnahme" möglich ist, aber für den Einzelfall keine exakte Aussage über den voraussichtlichen weiteren Verlauf und die Überlebenszeit, weil diese Methoden über die Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors keine Informationen erbringen. Einige cytologische Arbeiten weisen darauf hin,daß diese Informationslücke mit Hilfe der Zellmorphologie zu schließen sein könnte. Über die Bedeutung der Histobiopsie in diesem Zusammenhang liegen bisher noch keine Veröffentlichungen vor.
Noch keine Gewissheit besteht über die Wertigkeit der Beurteilung des Therapieerfolges durch Bestimmung des Paraproteinspiegels oder anderer klinischer Parameter. Einerseits besitzen die Immunglobuline eine vergleichsweise lange Halbwertzeit; sie sind somit ein relativ träger Anzeiger des Therapieeffektes. Andererseits ist die therapeutische Unterbrechung der Paraproteinsynthese wahrscheinlich kein Maßstab für die Vernichtung der Tumorzellen. Die quantitative und qualitative Beurteilung des Tumorgewebes selbst, gegen das sich eine ursächliche Therapie richten muß, dürfte den Therapieerfolg deutlicher zeigen. Zudem bestehen Anhaltspunkte dafür, daß die Histobiopsie zusätzliche Erkenntnisse über die Nebeneffekte einer Therapie, z.B. an der Hämatopoese oder dem Knochen, liefern kann.

C. Material und Methoden

1. Patientengut

Die Untersuchung umfaßt insgesamt 539 Beckenkammbiopsien von 489 Personen, ausgewählt unter ca. 14.000 Myelotomien der Abteilung Knochenmarksdiagnostik:

1. Davon stammen 48 Biopsien von 48 Normalpersonen, die als Referenzkollektiv herangezogen wurden. Bei dieser Gruppe handelte es sich nach klinischen und histologischen Kriterien um gesunde Personen mit folgender Geschlechts- und Altersverteilung:

männlich:	19
weiblich:	29
25 Jahre:	11
25 - 50 Jahre:	25
50 - 65 Jahre:	8
65 Jahre:	4

2. 36 Biopsien von 36 Patienten mit klinisch eindeutiger reaktiver Plasmozytose.

3. 459 Myelotomien von 405 Kranken mit der klinischen Diagnose bzw. Verdachtsdiagnose eines multiplen Myeloms, weil eines oder mehrere der folgenden drei diagnostischen Kriterien erfüllt war:

   - cytologischer oder histologischer Nachweis eines Plasmozytoms (Sternalpunktion, Myelotomie, gezielte Knochenbiopsie, Autopsie)
   - für Myelom typische, osteolytische Skelettveränderungen im Röntgenbild
   - monoklonales Paraprotein in Serum und/oder Urin

Diese 405 Patienten wurden zunächst nach den oben genannten Kriterien und nach der Definition des amerikanischen National Cancer Instituts (44) in folgende 2 Gruppen unterteilt:

A) gesichertes Myelom n = 235

a_1) = typischer histologischer und/oder cytologischer Plasmozytomnachweis
+ typische Biochemie
bei positiver (n = 136) oder negativer (n = 78) Radiologie (n = 214)

a_2) = typischer histologischer und/oder cytologischer Plasmozytomnachweis
+ zweifelhafte Biochemie
+ typische Radiologie (n = 17)

a_3) = typischer histologischer und/oder cytologischer Plasmozytomnachweis
+ fehlende Biochemie
+ typische Radiologie (n = 4)

Anmerkung:

1. Unter dem Begriff "zweifelhafte Biochemie" ist das Fehlen eines sicheren Nachweises einer monoklonalen Paraproteinsekretion zu verstehen. Es lag bei den 17 unter a_2 aufgeführten Fällen zwar der Befund einer "typischen M-Zacke" in der Papierelektrophorese vor, aber eine Immunelektrophorese war oftmals aus technischen Gründen noch nicht durchführbar gewesen.
2. 4 weitere Patienten waren dagegen wiederholt immunelektrophoretisch untersucht worden. Es gelang aber kein Paraproteinnachweis. Nachdem die Diagnose multiples Myelom später autoptisch gesichert werden konnte, wurden sie in die Patientengruppe gesichertes Plasmozytom aufgenommen und als "non-secretory" Myelome betrachtet.

3. 41 Patienten der Fallgruppe gesichertes Myelom (n = 235) hatten vor der Myelotomie eine zytostatische Therapie erhalten.

B) Myelomverdacht n = 170

b_1) = zweifelhafter/negativer histologischer/cytologischer Plasmozytomnachweis
+ typische Biochemie
+ negative Radiologie
n = 110

b_2) = typischer histologischer/cytologischer Plasmozytomnachweis
+ zweifelhafte Biochemie
+ negative Radiologie
n = 21

b_3) = zweifelhafter/negativer histologischer/cytologischer Plasmozytomnachweis
+ zweifelhafte Biochemie
+ typische Radiologie
n = 17

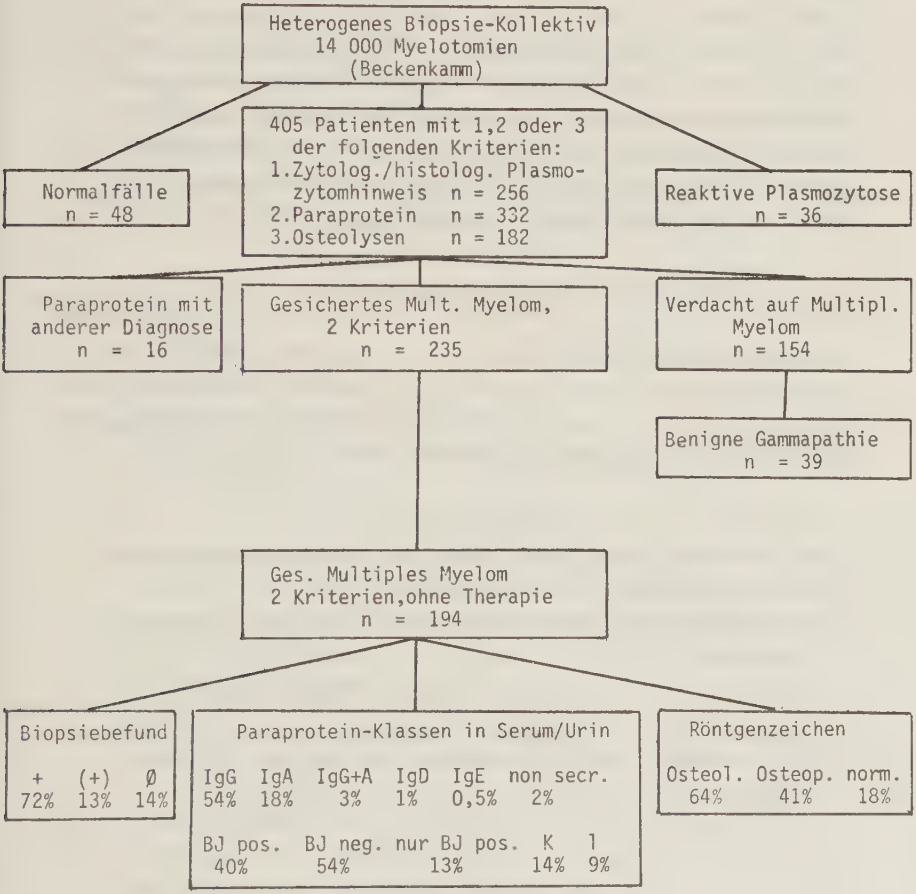
b_4) = zweifelhafter histologischer/cytologischer Plasmozytomnachweis
+ zweifelhafte Biochemie
+ negative Radiologie
n = 14

b_5) = zweifelhafter/negativer histologischer/cytologischer Plasmozytomnachweis
+ typische Biochemie
+ typische Radiologie
n = 8

Diese Patientengruppe mit Myelomverdacht stellt ein sehr inhomogenes Kollektiv dar. Sie wurden, da auch in vielen Fällen die klinischen Daten nur unvollständig zur Verfügung standen, bei der Auswertung zunächst nicht berücksichtigt. Nicht berücksichtigt wurden auch die 16 Fälle,

die durch die Myelotomie einer anderen Diagnose zugeführt werden konnten (malignes Lymphom n = 16, Polycythämia vera n = 2, megakaryocytäre Myelose n = 2). Lediglich 102 monoklonale Paraproteinosen dieser myelomverdächtigen Gruppe wurden zusammen mit 267 monoklonalen Paraproteinosen der Gruppe gesichertes Myelom als Vergleichskollektiv "Paraproteinose "(n = 316) bei der Auswertung berücksichtigt, da ein Ziel dieser Studie die Darstellung der diagnostischen Wertigkeit der Myelotomie war.
Unter den 102 monoklonalen Paraproteinosen der Gruppe "Myelomverdacht" konnten 39 Fälle in das Referenzkollektiv benigne Gammapathie" aufgenommen werden, da diese Fälle über mehrere Jahre (z.T. mehr als 5 Jahre, durchschnittlich 3 Jahre) beobachtet und gut dokumentiert werden konnten. Auch bei der langjährigen Beobachtung konnten keine Zeichen eines malignen Krankheitsverlaufes entdeckt werden, die Knochenmarksuntersuchung zeigte wiederholt keinen Befall und die klinische Diagnose lautete in 9 Fällen Leberzirrhose, in 2 Fällen Lungentuberkulose. Bei den übrigen konnten außer der zufällig entdeckten Gammapathie keine Krankheitszeichen gefunden werden und auch klinisch keine Diagnose gestellt werden.

Tab. 13 Obersicht über das Patientengut:
489 Myelotomie-Fälle (Histologische Präparation nach R. Burkhardt)



2. Untersuchungsgegenstand - die Histobiopsie

2.1. Biopsietechnik

Bei etwa der Hälfte aller 489 Fälle (441 Patienten, 48 Gesunde) wurde die Biopsie nach dem Verfahren von Burkhardt (36 a), (36 g), der Myelotomie, in der Medizinischen Klinik (Innenstadt) der Universität München entnommen. Bei den übrigen Fällen handelt es sich um zur Beurteilung eingeschicktes Material aus dem Beckenkamm, das in anderen Kliniken entnommen wurde. Ausgewählt wurden artefaktarme Gewebsproben von mindestens 15 mm Länge.

2.2. Histologische Aufarbeitung

Die Gewebsproben wurden nach dem von Burkhardt (36 d, 36 g) angegebenen Verfahren unentkalkt in Methacrylsäuremethylester eingebettet. Zur Auswertung lagen 3μ dünne Schnittpräparate, gefärbt nach folgenden Verfahren, vor:

1. Nach Giemsa, Vorbeizung mit Gallaminblau.
2. Nach LADEWIG zur Darstellung der nichtmineraliserten Knochenanteile.
3. Nach GOMORI zur Darstellung von Fasergewebe und Knochenstrukturen.
4. Nach der Berliner- bzw. Turnbull-Blau-Methode zur Darstellung von Eisen im Knochenmark.
5. Nach HOTCHKISS mit PAS-Reagens zur Darstellung von Glykoprotein.

3. Untersuchungsgang

3.1. Histologische Untersuchung

3.1.1. Morphometrie

1. Die acryleingebetteten Gewebsproben wurden bei 80-facher Vergrößerung im Auflicht mikroskopiert.
   Mit dem Punktezählverfahren nach HENNIG (97) und dem Integrationsokular I der Firma ZEISS wurde ohne Berücksichtigung der Compactaschicht der prozentuale Volumenanteil folgender Gewebsstrukturen bestimmt:

   - spongiöser Knochen
   - Osteoid
   - Zellmark
   - Fettmark
   - plasmozelluläres Infiltrat
   - durch Erythrozytenextravasate und/oder Eiweißexudate markiertes Marködem

   Es wurden nur Präparate berücksichtigt, die eine durchschnittliche spongiosahaltige Objektfläche von 16 x 4 mm besaßen. Jeweils 20 aneinandergrenzende Meßfeldflächen wurden durch Auszählung der auf die einzelnen Strukturen entfallenden Punkte ausgewertet.

2. Weiterhin wurde mit dem von MERZ (1967) entwickelten Integrationsokular aus sechs Halbkreiswellenlinien die gesamte Anzahl der Schnittpunkte der Kurvenschar mit der Oberfläche der Knochenbälkchen ausgezählt. Außerdem werden die Einzelanteile für Osteoid mit und ohne Osteoblasten bestimmt. Pro Feld, das gemessen wird, werden zusätzlich die Osteoklasten, sowie die Mastzellen ausgezählt. Mit Kenntnis der Gitterkonstante ließen sich folgende Parameter unter Verwendung der einzelnen Meßdaten

berechnen (SCHENK und MERZ 1969):

- Spezifische Trabekeloberfläche S/V (mm^{-1})
  $S/V = {}^{J}/_{P} \times 4/\pi \times d$ (mm^{-1})
  Oberfläche der Spongiosa in Relation zur Volumeneinheit Spongiosa
- Osteoblastenindex B (mm %)

$$B = \frac{J_{ob}}{J} \times 100 \text{ (mm \%)}$$

  Prozentualer Anteil der Grenzfläche Osteoid mit Osteoblasten in Relation zur Gesamtoberfläche. Dieser Parameter B ist ein Maß für den osteoblastären Knochenumbau.
- Osteoklastenindex K (%)

$$K = \frac{N_{ocl} \times F}{\pi/2 \times d \times J} \times 100 \text{ (\%)}$$

  Osteoklastenindex K = Zahl der gemessenen Osteoklasten in Relation zur gemessenen Spongiosagesamtoberfläche U = /2xdxJ. Dieser Parameter ist ein Maß für den osteoklastären Knochenumbau.
- Mastzellenzahl pro mm^2 reine Markfläche

$$M = \frac{N_m \times F}{\pi/2 \times d^2 \times P_m}$$

  F = Zahl der gemessenen Felder
  P = Treffer mineralisierter Knochen und Osteoid
  P = Treffer Osteoid
  J^o = Gesamtschnittpunktzahl Knochen mit Zählgitter
  J = Schnittpunkte Osteoid mit Osteoblasten
  N^{ob} = Zahl der Osteoblasten pro gemessenes Feld
  N^{ocl} = Zahl der Osteoklasten pro gemessenes Feld
  P^m = Treffer Myelopoese
  d^m = Gitterkonstante = 0,18 mm

3.1.2. Qualitative und semiquantitative Untersuchung

Für jedes Präparat wurden die in der Abbildung wiedergegebenen Datenerfassungsbögen ausgefüllt und folgende histologische Parameter bestimmt.

Histologische Diagnose
Übereinstimmung mit klinischer Diagnose
Präparatqualität
Morphometrie: Vol % von Knochen, Zellmark, Fettmark, Osteoid, Ödem, Infiltrat, Gesamtumfang der Knochenspongiosa, Osteoblastenindex, Osteoklastenindex, spez. Knochenumfang, Mastzellenanzahl
Spongiosastruktur, osteoblastischer und osteoklastischer Umbau
Menge und Reife der Erythropoese, Granulopoese und Megakaryopoese
Menge der eosinophilen Granolozyten
Menge und Verteilung der Plasmazellen und Mastzellen
Menge des Eisens
Menge und Verteilung des Fettmarkes
Menge und Verteilung der Lymphzellinfiltrate
Menge und Veränderungen der Arteriolen und art. Kapillaren
Menge und Veränderungen des Sinussystems
Struktur der proliferierenden Plasmazellen: Reife, Zellgröße, Zellkernatypien, Zytoplasmamenge, Zytoplasmafärbung, - einschlüsse
Histologischer Typ des Infiltrates: Verteilungsmuster, Beziehung zu Nachbarstrukturen (Knochen, Markgewebe, Gefäße)
Faserbildung im Infiltratbereich, Proteinniederschläge im Infiltratbereich, Entzündungszeichen im Infiltratbereich, Knochenstruktur und Knochenumbau im Bereich des Infiltrates.

Abb. 5 Erfassungsbogen für die allgemein-histologischen Daten
Teil I

Patienten-Nr.		1
Die wievielte Myelotomie des Patienten		6
Lochkarten-Nr.		7
Myelotomie-Nr.	1 = M 2 = H	10
Alter-(Jahre), Geschlecht	1 = ♂ 2 = ♀	16

Histologische Diagnose

Hauptdiagnose	1 = eindeutig 2 = vereinbar	19
1. Nebendiagnose		24
2. Nebendiagnose		28
Übereinstimmung mit Klinik:		32

1 = KD bestät. 2 = KD ergänzend 3 = KD nicht bestät. 4 = KVD sichernd
5 = KVD kein diagnost. Beitrag 6 = histol Erstdiagnose

Präparatqualität

1 = sehr gut 2 = Länge unter 10 mm 3 = Färbung und/oder Aufziehtechnik mangelhaft 33
4 = artefizielle Veränderungen 5 = 2+3 6 = 2+4 7 = 3+4

Morphometrie Vol%

Knochen	34
Zellmark	36
Fett	38
Osteoid	40
Fasern	42
Sinus	44
Ödem + Erythrozytenextravasate	46
Infiltrat	48
Geflechtknochen	50

Knochen

Spongiosastruktur:	1 = n 2 = bizarr 3 = herdf. Raref. 4 = herdf. Skleros.	52
	5 = 3+4 6 = diffuse Veränd. 7 = Mosaikstruktur	
osteobl. Umbau:	1 = ↓ 2 = n 3 = ↑ 4 = ↑↑ 5 = ↑↑ + Geflechtknochen	53
osteokl. Umbau:	1 = ↓ 2 = n 3 = ↑ 4 = ↑↑ 5 = 4 + Osteolyse	54
Osteozyten:	1 = ↓ 2 = n 3 = ↑ 4 = ↑↑	55

Myelopoese

Erythropoese	Menge: 1 = ↓↓ 2 = ↓ 3 = n 4 = ↑ 5 = ↑↑	56
Granulopoese	Reife: 1 = ↓↓ 2 = ↓ 3 = n 4 = ↑ 5 = ↑↑	58
Megakaryopoese		60
eosinophile Gran.		61
basophile Gran.	Menge: 2 = ↓ 3 = n 4 = ↑ 5 = ↑↑	62

Abb. 5 Erfassungsbogen für die allgemein-histologischen Daten
Teil II

Gefäßsystem

Arteriolen und art. Kapillaren:

Menge: 1 = ↓ 2 = n 3 = ↑ 63 ☐

Veränderungen: 1 = n 2 = Verquellungen 3 = Arteriosklerose 4=Entzündung 64 ☐
5 = Thrombus 6 = PAS + Niederschläge 7 = Besonderheiten 8 = Kombinationen
9 = Hyalin

Sinussystem

Menge: 1 = ↓ 2 = n 3 = ↑ 65 ☐

Veränderungen: 1 = n 2 = Ektasie 3 = Ektasie + Wandsklerose 4 = Wandläsion 66 ☐
5 = entostale Sinusvermehrung 6 = Besonderheiten

Retikulum

Plasmazellen

Menge: 1 = ↓ 2 = n 3 = ↑ 4 = ↑ + Russel-Körperchen 5 = ↑↑ 67 ☐

Verteilung: 1 = diffus 2 = perikapillär 3 = herdförmig 4 = 1+2 5 = 1+3 68 ☐
6 = 1 + 2 + 3

Phagozytose 69 ☐

1 = Schaumzellen 2 = nekrot. Kerne 3 = anderes Material 4 = phagozytierende Megak.

Mastzellen

Menge: 1 = ↓ 2 = n 3 = ↑ 4 = ↑↑ 70 ☐

Verteilung: 1 = diffus 2 = endostbezogen 3 = gefäßbezogen 4 = 1+2 71 ☐
5 = 1+3 6 = 1+2+3

Eisen

Menge: 1 = ↓ 2 = n 3 = ↑ 4 = ↑↑ 72 ☐

Verteilung: 1 = diffus 2 = herdförmig 3 = 1+2 4 = Ringsideroblasten 73 ☐
5 = Besonderheiten

Fett 1 = diffus 2 = herdförmig 3 = endostal 4 = 1+2+3 5 = 1+3 74 ☐
6 = 1+2+3

Interstitium

Nekroseformen 1 = keine 2 = ↑ 3 = ↑↑ 75 ☐

Fasern 1 = keine 2 = ↑ 3 = ↑↑ 76 ☐

1 = diffus 2 = herdförmig 3 = endostal 4 = gefäßbezogen 77 ☐
5 = im Infiltratbereich

1 = Retikulinfasern 2 = grobsträhnig 3 = 1+2 78 ☐

Lymphzellinfiltrate: 1 = ein herdf. Infiltrat 2 = mehrere herdf. Infiltrate 79 ☐
3 = diffus locker 4 = 1+2+3

Besonderheiten: 1 = Knochen 2 = Erythropoese 3 = Granulopoese 4 = Megakaryopoese 80 ☐
5 = Fasern 6 = Gefäßsystem 7 = Retikulum 8 = Anatomie
9 = Biopsie nicht am Beckenkamm

Abb. 6 Erfassungsbogen für die speziell-histologischen Daten

Spezielle Histologie - "Plasmotytom"

Beckenkammbiopsie: 1= mit Befall 2= vereinbar mit klin. Diagnose 3= ohne Befall 16 ☐

Gesamtumfang der Knochenspongiosa mm% 17 ☐☐

Osteoblastenindex mm% 19 ☐☐

Osteoklastenindex % 21 ☐☐

spez. Umfang mm^{-1} 23 ☐☐

Mastzellenzahl 25 ☐☐☐

Struktur der prol. Plasmazellen

Reifegrad: 1=unreif 2=mäßig reif 3=reif 28 ☐

Zellgröße: 1=klein 2=mittel 3=groß 4= 1,2+3 29 ☐

1=polymorph 2=nicht polymorph 30 ☐

Zellkern: 1=klein 2=mittel 3=groß 4= 1,2+3 31 ☐

1=einkernig 2=mehrkernig 32 ☐

Mitosen: 1=keine 2=vereinzelt 3=häufig 33 ☐

Nucleoli: 1=keine 2=vereinzelt 3=häufig 34 ☐

Zytoplasma: 1=wenig 2=mittel 3=viel 4= 1,2+3 35 ☐

1=basophil 2=eosinophil 3=hell 36 ☐

1=feinblasig 2=grobblasig 3=polymorphblasig 37 ☐

Einschlüsse: 1=PAS-pos. 2=PAS-neg. 38 ☐

1=fein 2=kristalloid 3=polymorph 39 ☐

Russelkörperchen: 1=nein 2=vereinzelt 3=häufig 40 ☐

Histologie der proliferierenden Plasmazellen

Verteilung: 1=locker diffus 2= dicht diffus 3=nicht diffus 41 ☐

1=diffus in Grüppchen 2=lokalisiert in Grüppchen 3=keine Grüppchenbild. 42 ☐

1=Herdbildung 2=keine Herdbildung 43 ☐

Lokalisation: 1= in Myelopoese 2=am Endost 3= 1+2 44 ☐

1=perikapillär 2=intrakapillär 3= 1+2 45 ☐

1=Im Fettmark 2=In d. Umgebung von Fettmark 46 ☐

3=ohne Zusammenhang mit Fettmark

Faserbildung: 1=Ohne Beziehung zum Infiltrationsbereich 2=In der Umgebung des Inf. 47 ☐

3=Direkt am Rand eines Infiltrats 4=Im Infiltrat 5= 3+4

1=grobsträhnig 2=feinnetzig 3= 1+2 48 ☐

Eiweißniederschläge: 1=keine 2=PAS-pos. 3=PAS-neg. 49 ☐

1=extravasal 2=intravasal 3= 1+2 50 ☐

1=in Gefäßwand 2=nicht in Gefäßwand 51 ☐

nicht plasmozell. Infiltrate: 1= Lymphozyten 2= lymphoid. Zellen 3=Tumormetast. 52 ☐

1= solitär 2=multipel 3=diffus 53 ☐

Entzündungszeichen: 1= keine 2= ↑ 3= ↑↑ 54 ☐

Knochen: Osteolysen 1= keine 2=einzelne 3=multiple 55 ☐

1= dabei kein Infiltrat 2=dabei lockeres Infiltrat 56 ☐

3= dabei dichtes Infiltrat

Osteokl. Umbausteigerung 1= nicht im Infiltrationsbereich 2=im Infiltrationsber. 57 ☐

3= 1+2

Osteobl. Umbausteigerung 1= nicht im Infiltrationsbereich 2=im Infiltrationsber. 58 ☐

3= 1+2

3.1.3. Beurteilung der histologischen Parameter

Knochenumbau

Histologische Parameter für die Knochenneubildung sind das Ausmaß der Osteoidbildung und Menge der tätigen Osteoblastensäume. Das Osteoid stellt nicht mineralisierten Knochen dar. Als dichtes Filzwerk am Rand der neugebildeten Knochenbälkchen besteht es aus Mukopolysaccharid-Protein-Komplexe enthaltender Matrix und Kollagenfibrillen. Auf der Oberfläche des Osteoids liegen die Osteoblasten als epithelähnliche Zellreihen. Unter normalen Verhältnissen sind sie vereinzelt auf den Knochenbälkchen sichtbar. Ein Teil der Osteoblasten mauert sich ins Osteoid ein und wird zu Osteozyten. Die Zahl der Osteoblasten nimmt mit zunehmenden Alter ab. Auch die innere Oberfläche des Knochens besitzt ein altersentsprechendes Erscheinungsbild. Sowohl die Zahl der Osteozytenlakunen als auch die Größe der Osteozyten verändert sich im Laufe des Lebens (FROST 1960).

Osteoklasten, vielkernige, stark basophile Zellen, liegen in Howshipschen Lakunen. Diese Einkerbungen in der Oberfläche der Knochenbäl kchen sind von ihnen herausgenagt worden (BARGMANN 1977). Ausschlaggebend für die aktuelle Knochenresoption ist die Zahl und/oder die Aktivität der Osteoklasten. Die eigentliche zelluläre Aktivität der mehrkernigen Osteoklasten kann an der Größe und Zahl der Resorptionslakunen abgeschätzt werden. Ein gesteigerter Knochenumbau ist gekennzeichnet durch das vermehrte Auftreten knochenbildender und knochenzerstörender Zellen.

Hämatopoetisches System

Nach LENNERT (1952) gibt es für die Abschätzung der Menge des hämatopoetischen Systems folgende Kriterien:

1. Menge der Fettzellen im Verhältnis zum blutbildenden Parenchym: beim gesunden Erwachsenen nimmt das Fettmark etwa ein Drittel des Markraumes ein.

2. Die Dichte des Zellmarkes.
3. quantitative Verhältnisse der einzelnen Markzellen.

Erythropeosemenge

Nach BURKHARDT (1964) wird eine Steigerung der Erythropoese an den grüppchenweise gelagerten Vorstufen der roten Blutzellen erkannt. Vorzugsweise liegen diese Zellgrüppchen in nächster Nachbarschaft der Sinus.

Reife der Erythropoese

Zur Beurteilung der normalen Ausreifung der Erythropoese steht nach BURKHARDT (1967, 1970) folgendes Charakteristikum zur Verfügung: Innerhalb des reifen Erythrons lassen sich sowohl Proerythroblasten als auch Erythroblasten wie auch Normoblasten finden. Eine verminderte Ausreifung ist dadurch erkennbar, daß Proerythroblasten in Lagebeziehung zu den Marksinus im Verhältnis zu den übrigen roten Vorstufen vermehrt vorkommen.

Granulopoesemenge

Die normale Granulopoese ist vorwiegend in der Nähe des Endosts und um Knochenmarksgefäße herum angeordnet. Bei Steigerung ist die Granulopoese auch in den kapillären Indifferenzzonen zu finden (BURKHARDT 1967).

Reife der Granulopoese

Die normal ausreifende Granulopoese ist charakterisiert durch das Vorkommen von Promyelozyten. Myelozyten bis hin zu segmentkernigen Neutrophilen (BURKHARDT 1970). Eosinophile Granulozyten sind Zellen mit unregelmäßig gestaltetem Kern, deren Granula sich mit sauren Farbstoffen elektiv darstellen lassen (BARGMANN 1977).

Megakaryopoese

Im histologischen Schnittpräparat finden sich die Megakaryozyten meist als rundlich ovale Zellen, in 80 % der Fälle in

unmittelbarer Nachbarschaft zu den Marksinus. Die Mehrzahl davon besteht aus thrombopoetisch aktiven Zellen (KRONSEDER 1973). Norm:etwa 7 Megakaryozyten pro mm^2 Markfläche.

Gefäßsystem des Knochenmarks

Die größeren Arterien gehören ausschließlich zum muskulären Typ; sie besitzen eine Tunica interna, media und externa. Durch vereinzelte, kurze, kollagenfasrige Ausläufer sind sie im Markstroma verankert. Den Arteriolen fehlt die adventielle Faserschicht, und die Tunica media besteht nur aus einer Muskelschicht. Kalibergröße und Wandbeschaffenheit der arteriellen Kapillaren variieren beträchtlich. Bei einzelnen Mikrokapillaren ist eine Differenzierung zwischen arteriellen und sinusoiden Kapillaren nicht mehr möglich. Im Lichtmikroskop ist bei den Mikrokapillaren zumeist keine Basalmembran erkennbar.
Die Marksinus besitzen ein einreihiges Endothel. Als sogenannte Bälkchensinus begrenzen Sinusgefäße häufig direkt die Spongiosa (DEMMLER 1974).

Plasmazellen, Gewebsmastzellen, Lymphozyten

Plasmazellen sind ovoide oder rundliche Zellen; sie ähneln den großen Lymphozyten. In einem großen Plasmaleib liegt meistens exzentrisch ein runder, im Vergleich zur Zytoplasmagröße kleiner Kern. Ihre Durchmesser variieren beträchtlich (10 - 15 μ) (BARGMANN 1977). Die reife Plasmazelle besitzt in der panoptischen Färbung ein reichliches, tiefblauses Zytoplasma mit hellem perinukleären Hof. Der reife Zellkern besitzt ein grobscholliges Chromatingerüst, das in Radspeichenstruktur angeordnet ist. Er besitzt keine Nukleolen. Unter normalen Verhältnissen finden sich Plasmazellen nur vereinzelt perikapillär (36 c BURKHARDT 1964). Bei akuten und leichteren Immunreaktionen findet man besonders perikapilläre, bei chronischen und schweren Zuständen auch diffus ausgewanderte Plasmozytose (36 c BURKHARDT 1964). In dieser Studie wurden die Plasmazellen als "In-

filtrat" in Stärke und Qualität im Vergleich zur Norm nach dem Eindruck einer sorgfältigen Durchmusterung der Schnittpräparate und unter Berücksichtigung der genannten Färbemethoden registriert und prozentual verglichen.

Gewebsmastzellen sind granulierte Zellen mit kleinem, rundlichen Kern; ihre Gestalt schwankt zwischen amöboider und spindeliger Form (BARGMANN 1977). Nach WERNER (1965) sind sie normale Bestandteile des menschlichen Knochenmarks und liegen normalerweise nur vereinzelt markseitig dem Sinusendothel an (BURKHARDT 1970), und lassen sich mit einer durchschnittlichen Häufigkeit von 1,3 $\pm$ 0,9 Zellen pro mm^2 Markfläche finden (REITER 1973).
Typische Lymphozyten des Knochenmarks besitzen unregelmäßig begrenzte Kerne und eine eher lockere Chromatinstruktur. Kleine rundliche Lymphzellansammlungen kommen vereinzelt auch unter normalen Verhältnissen im Mark vor (WERNER 1960, BURKHARDT 1970).

Eisen im Knochemark
Normalerweise findet sich Siderin im Knochemark in mäßiger Menge, amorph oder granulär in Retikulumzellen, sinusendothelzellen und Histiozyten abgelagert (BURKHARDT 1970, 1975).

3.2. Klinische Befunde

Von sämtlichen Patienten wurden neben der histologischen Untersuchung Anamnese und klinische Untersuchungsergebnisse zum Zeitpunkt der Myelotomie erfaßt und in die abgebildeten Datenerfassungsbögen eingetragen (Abb. 7, 8).
Untersuchte klinische Parameter:

Klinische Diagnose
Leitsymptome zum Zeitpunkt der Myelotomie und zu Beginn der Erkrankung

Dauer der Erkrankung

Organgrößen von Leber und Milz, tastbare Lymphknoten

Befund der Sternalpunktion

Röntgenuntersuchung von Thorax, Stammskelett und Extremitätenskelett

Blutbild: Hämoglobinwert, Erythrozytenzahl, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl, Differentialblutbild

BKS

Kalzium im Serum, Kreatinin, Ges. Bilirubin

Alkalische Phosphatase

SGOT, SGPT, LDH

Eisen im Serum

Gesamteiweiß, Elektrophorese

Abb. 7 Erfassungsbogen für die klinischen Daten, Teil I

Patienten-Nr. 1 [ ][ ][ ][ ][ ]

wievielte Myelotomie 6 [ ]

Lochkarten-Nr. 7 [0][0][2]

Klinische Hauptdiagnose: Nr. siehe Tabelle, 1 = gesichert 2 = Verdacht 10 [ ][ ][ ][ ] [ ]

Klinische Nebendiagnose: " " " 15 [ ][ ][ ][ ]

19 [ ][ ][ ][ ]

Klinische Leitsymptome zur Zeit der Myelotomie: 23 [ ][ ]

25 [ ][ ]

Klinische Leitsymptome zu Beginn der Erkrankung 27 [ ][ ]

29 [ ][ ]

1=Schmerz 2=Fieber 3=Gewichtsabnahme 4=Müdigkeit 5=Übelkeit, Erbrechen
6=Appetitlosigkeit 7=Ikterus
8=Hb ↓ 9=Hb ↑ 10=Leukos ↓ 11=Leukos ↑ 12=Thrombos ↓ 13=Thrombos ↑
14=Panzytopenie 15=path. Diff. BB 16=Paraprotein 17=BKS ↑
18=Blutchemieveränderungen
19=Spontanfraktur 22=röntgen. Skelettveränderungen 23=Milz ↑ 24=Leber ↑
25= Milz ↑ + Leber ↑ 26=Lnn ↑ 27=Hautveränderungen 28=andere

Krankheit bekannt seit (Monat, Jahr) 31 [ ][ ][ ][ ]

Beschwerden seit (Monat, Jahr) 35 [ ][ ][ ][ ]

Organgröße:

Milz 1=n 2=↑ 3=↑↑ 39 [ ]

Leber 1=n 2=↑ 3=↑↑ 40 [ ]

Lnn 1=n 2=unilokulär 3=multilokulär 41 [ ]

Biopsien:

Sternalpunktion: 1=n 2=punctio sicca 3=quant. Veränd. 4=qual. Veränd. 42 [ ]
5=path. KM-Zellen 6=3+4 7=3+4+5 8=markfremde Zellen
9=Panzytopenie

Leberbiopsie: 1=n 2=Hepatopathie 3=extramedull. Blutbildung 4=Granulom 43 [ ]
5=Speicherung 6=Tumorzellen 7=Hepatitis

Lymphknotenbiopsie: 1=n 2=M. Hodgkin 3=Non-Hodgkin-Lymphom 44 [ ]
4=Entzündung 5=Metastase 6=Speicherung 7=Granulom

sonstige Biopsien: 1=Haut 2=Magen, Darm 3=Niere 4=Muskel 5=Sex. 45 [ ]
6=andere Organe

Abb. 7 Erfassungsbogen für die klinischen Daten, Teil II

Röntgen:			
Thorax:	1=n 2=Infiltrat 3=Mediastinalverbreiterung 4=path. Herz-	46	☐
	Kreislaufbef. 5=Erguß 6=2+3 7=2+5 8=andere Komb.		
Skelett Stamm:	1=n 2=Osteoporose 3=Osteosklerose 4=Osteolyse 5=2+3 6=2+4	47	☐
	7=degenerative Veränderungen 8=Tumor 9=szintigraph. Anreicherg.		
	1=diffuse Veränderungen 2=unilokulär 3=multilokulär	48	☐
Skelett Extremitäten:	1=n 2=Osteoporose 3=Osteosklerose 4=Osteolyse 5=2+3 6=2+4	49	☐
	7=degenerative Veränderungen 8=Tumor 9=szintigraph. Anreicherg.		
	1=diffuse Veränderungen 2=unilokulär 3=multilokulär	50	☐
Magen-Darm:	1=n 2=Ulcus 3=Tumor 4=Magenresektion 5=Entzündung	51	☐
Nieren:	1=n 2=Nephrolithiasis 3=Parenchymveränderungen	52	☐
	4=Veränderung des Nierenbecken-Kelch-Systems		
Therapie:	1=nein 2=ja	53	☐
Cortison:	1= < 1/2 Jahr 2= > 1/2 Jahr unter Cushing-Schwelle	54	☐
	3= > 1/2 Jahr über Cushing-Schwelle		
Zytostatika:	1=Alkylantien 2=Antimetaboliten 3=Alkaloide 4=andere	55	☐
	5=Mehrfachtherapie + Cortison		
	Dauer der Zytostatika-Therapie (in Monaten)	56	☐☐
Transfusionen:	1=bis 1 l 2=1,5 - 10 l 3= > 10 l	58	☐
Osteoporose-Therapie:	1=Ca 2=Vit. D 3=Fluor 4=1+2 5=1+2+3	59	☐
Eisen:	1= 2 Monate 2= > 2 Monate	60	☐
Hormon-Therapie:	1=Östrogene 2=Androgene 3=Anabolika 4=Thyroxin	61	☐
	5=andere Hormone		
Strahlentherapie:	1=ja 2=nein	62	☐
sonstige Therapie:	1=Vit. 2=KM-schädigende Subst. 3=andere	63	☐
Blutbild:			
Hb	(♂ 14,0-18,0 ♀ 12-16g%)	64	☐☐,☐
Erys	(♂ 4,6- 6,2 ♀ 4,2-5,4 Mio/mm^3)	67	☐,☐
HbE	27 - 31 picogramm	69	☐☐
Retis	5 - 15 ‰	71	☐☐
Leukos	5000 - 10 000/mm^3	73	☐☐☐
Diff. BB	1=n 2=pathol. Verschiebung 3=atypische Zellen 4=markfremde Zellen	76	☐
	5=Normoblasten 6=Plasmazellen		
Thromb.	150 000 - 300 000/mm^3	77	☐☐☐

Abb. 8 Erfassungsbogen für die klinischen Daten, Teil III

Patienten-Nr.		1 [0][1][1][3][2]
wievielte Myelotomie		6 [ ]
Lochkarten-Nr.		7 [0][0][3]

Blutchemie:

BKS	7/12 1=n 2=1. Wert 10-50 3=1. Wert 51-100 4=1. Wert >100	10 [ ]
Ca	3,8 - 5,0 mval/l	11 [ ][ ]
P	1,4 - 2,8 mval/l	13 [ ][ ]
Kreat	0,5 - 1,2 mg%	15 [ ][ ]
Bili ges.	bis 1 mg%	17 [ ][ ]
Alk. Ph	bis 190 mU/ml	19 [ ][ ][ ]
Saure Ph	bis 13 mU/ml	22 [ ][ ]
SGOT	5 - 20 mU/ml	24 [ ][ ]
SGPT	5 - 25 mU/ml	27 [ ][ ][ ]
LDH	80-240 mU/ml	30 [ ][ ][ ]
Fe	♂ 80-150 µg% ♀ 90-130 µg%	33 [ ][ ][ ]
UEBK	♂ 180-250 µg% ♀ 150-200 µg%	36 [ ][ ][ ]
BZ	60-110 mg% 1=n 2=↓ 3=↑ 4=↑↑	39 [ ]
Lipide	1=n 2= Chol↑ 3=Triglyz.↑ 4=2+3	40 [ ]
	Cholesterin: bis 280 mg% Triglyzeride: bis 200 mg%	
EW	6,8 - 8,5 g%	41 [ ][ ]
Alb	63 ± 4	43 [ ][ ]
a_1	2 ± 1	45 [ ][ ]
a_2	6 ± 2	47 [ ][ ]
beta	7 ± 2	49 [ ][ ]
gamma	15 ± 3	51 [ ][ ]

Paraprot.	1=IgG 2=A 3=D 4=M 5=E 6=B. J.	53 [ ]
IgG	800 -1500 mg%	54 [ ][ ][ ][ ]
IgA	50 - 200 mg%	58 [ ][ ][ ]
IgM	40 - 120 mg%	61 [ ][ ][ ]
Coombs-Test	1=neg. 2=pos.	64 [ ]
Immunologische Besonderheiten:	1=nein 2=ja	65 [ ]
Quick	1=n 2= < 70%	66 [ ]
Blut Z.	1=n 2=↑	67 [ ]
Ger. Z.	1=n 2=↑	68 [ ]

Urin:

Ca	250 mg/24h 1=n 2=↓ 3=↑	69 [ ]
P	1,3 g/24h 1=n 2=↓ 3=↑	70 [ ]

Prothrombinzeit

Therapie: tumorspezifische Zytostatika- und Kortikosteroid-
therapie,Strahlentherapie

3.3. Datenerfassung und Auswertung

Die in den Formblättern (siehe Abb. 5, 6, 7 und 8) aufgeführten klinischen und histologischen Parameter wurden mit den oben abgebildeten Datenerfassungsbögen erfaßt und für jeden Patienten verschlüsselt. Durch einen kommerziellen Datenerfassungsbetrieb wurde die Information auf Lochkarten übertragen. Durch unabhängiges zweimaliges Erfassen (Lochen und Prüfen) ist gewährleistet, daß der Erfassungsfehler vernachlässigbar klein ist. Auf der Datenverarbeitungsanlage (SIEMENS 4004/151) des Rechenzentrums für den Fachbereich Medizin im Klinikum Großhadern wurden die Daten mit dem "Sammel- und Auswertungssystem volldynamischer Datenbestände" (SAVOD) ausgewertet. Das Programm wurde von A. RAAB und A.K. SELLBANN am Institut für Medizinische Datenverarbeitung, Statistik und Biomathematik (ISB) der Universität München erstellt. Herr P. SANDEL am Institut für Klinische Chemie am Klinikum Großhadern übernahm die statistische Beratung, die technische Vorbereitung und Anleitung.

3.4. Statistische Methodik

Berechnet wurden im einzelnen Mittelwerte, Spannweiten, Standardabweichungen, Häufigkeitsverteilungen und Kontingenztafeln. Da es sich bei dieser Untersuchung um eine retrospektive Studie handelt und die jeweils erfragten Daten von Fall zu Fall in unterschiedlichem Ausmaß nur unvollständig zur Verfügung stehen, werden nur solche Merkmale, die nicht zu selten angegeben wurden, ausgewertet. Wichtig zu bemerken ist, daß auch bei den Kriterien, die in hohem Prozentsatz erfaßt werden konnten, ein Vergleich zwischen einzelnen Gruppen nur vorsichtig angestellt werden darf, da bei retrospektiven Analysen Struktur-, Beobachtungs- und Repräsentationsgleichheit (SACHS 1974) nicht zuverlässig gegeben sind. Eine Strukturgleichheit kann für diese Studie nicht erzielt werden, da wegen der relativ kleinen Zahl von Fällen bei verschiedenen Gruppen eine Korrektur für bekannte Selektionsfaktoren wie Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer nicht vorgenommen werden konnte. Schließlich ist die Repräsentationsgleichheit nicht voll garantiert, weil die Krankenunterlagen von einigen wenigen Kliniken nicht erreichbar waren. Deshalb wurde auf Signifikanzangaben verzichtet und Häufigkeitsunterschiede nur mittels Prozentwerten bzw. χ^2-Werten mit Freiheitsgraden angegeben.

D. Ergebnisse

1. Befunde bei gesichertem Myelom (ohne Therapie)

1.1. Klinische Befunde und Vorgeschichte

Die klinischen Angaben über die 194 Patienten der Gruppe ges. multiples Myelom ohne Therapie standen in unterschiedlicher Quantität und Qualität zur Verfügung. In der Tabelle (14) werden die klinischen Befunde dieser Gruppe ihrer Häufigkeit nach beschrieben.

1.1.1. Leitsymptome, die zur Myelotomie führten

Anlaß zur Myelotomie gaben in erster Linie röntgenologische und serologische Veränderungen, die größtenteils zufällig entdeckt worden waren. Symptome der Kahler'schen Trias wie Knochenschmerz, Kachexie und Proteinurie waren zum Zeitpunkt der Myelotomie häufig nachzuweisen, waren aber nicht führend. Als Symptome, die vor der Myelotomie im Vordergrund standen und den Beginn der Erkrankung anzeigten, wurden hauptsächlich subjektive Krankheitszeichen angegeben. Diese "Frühsymptome" wurden von 59 % der Patienten wie folgt angegeben: Müdigkeit (53 %), Gewichtsabnahme (26 %), Schmerzen (43 %), Spontanfrakturen (13 %), Anämie (7 %), Fieber (6 %). 11 % der Patienten hatten vor der zufällig entdeckten Paraproteinurie und der dann durchgeführten Myelotomie keinerlei Beschwerden bemerkt.
Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Myelotomie betrug 58,5 Jahre (jüngster Patient 32 Jahre, ältester Patient 82 Jahre) bei ausgeglichener Geschlechtsverteilung. Die Krankheitsdauer - gerechnet vom Zeitpunkt der ersten Krankheitssymptome bis zum Zeitpunkt der Myelotomie - errechnete sich auf einen Durchschnittswert von 20 Monaten. Die Erstdiagnose eines multiplen Myeloms mittels Myelotomie wurde in 8 % der Fälle gestellt, die klinische Verdachtsdiagnose

Tab. 14 Klinische Daten der Patienten mit gesicherten MM (ohne Therapie)

n = 194

Durchschnittsalter	58,5 Jahre (± 11,8)	Min.: 32 Jahre	Max.: 82 Jahre
Geschlecht	51% Männer	49% Frauen	
Krankheit bekannt sei	6 Monate (± 12,3)		
Beschwerdendauer	20 Monate (± 57,4)		
Diagnosestellung	8% Erstdiagnose durch Myelotomie		
	32% Sicherung der klinischen Verdachtsdiagnose durch Myelotomie		
	45% Bestätigung der klinischen Diagnose durch Myelotomie		

Leitsymptome	Paraproteinämie	: 57%
	typ. Röntgenzeichen	: 54%
	Knochenschmerz	: 28%
	BKS > 100 mm/h	: 18%
	Spontanfraktur	: 15%
	verdächtiges Sternalpunktat	: 14%
	Punktio sicca	: 11%
	Proteinurie	: 12%
	Gewichtsverlust	: 11%
	Anämie	: 5%
	Hyperkalzämie	: 4%
	Leukozytose	: 2%
	Panzytopenie	: 1%
Organgröße	Leber ↑	: 31%
	Leber ↑↑	: 11%
	Lnn ↑	: 10%
	Milz ↑	: 9%
	Milz ↑↑	: 4%
Röntgen	Osteolyse	: 64%
	Osteoporose	: 41%
	Osteolyse + Osteoporose	: 18%
	normal	: 18%
	Osteosklerose	: 1%
Blutbild	Anämie (Hb < 10g%)	: 36%
	pathol. Linksverschiebung	: 30%
	Thrombopenie (< 100 T/mm³)	: 16%
	Leukopenie (< 4T/mm³)	: 12%
	Plasmazellen peripher	: 10%
	Leukozytose (> 11T/mm³)	: 8%
	Plasmazellenleukämie (> 20%)	: 1%
Bluteiweiß	Paraprotein IgG	: 54%
	IgA	: 18%
	IgA + IgG	: 3%
	IgD	: 1%
	non secretory	: 2%
	IgE	: 0,3%
	BJ Ø	: 40%
	K/λ	: 1,6
	BKS ↑ 1. Wert < 50mm/h	: 32%
	1. Wert 50-100mm/h	: 24%
	1. Wert > 100mm/h	: 39%
	Eiweiß > 8,5g%	: 37%
	Kreatinin > 1,7 mg%	: 26%
	alk. Phosphatase > 200 U/l	: 5%
	Kalzium > 5,5 mVal/l	: 11%
	Phosphat > 3,8 mg%	: 10%

konnte in 32 % der Fälle gesichert werden, in 45 % der Fälle konnte durch die Myelotomie die klinische Diagnose bestätigt werden, und in 15 % ergab die Myelotomie keinen Nachweis der Myelomkrankheit.

1.1.2. Krankheitserscheinungen zum Zeitpunkt der Myelotomie

Obgleich als charakteristisch für paraproteinämische Hämoblastosen eine extreme Beschleunigung der BKS von über 100 mm/1. Std. gilt, lag die BKS bei ungefähr zwei Dritteln unserer Fälle mit gesichertem Myelom unter 100 mm/1. Std., bei einem Drittel der Patienten sogar unter 50 mm/ 1. Std. Eine ähnliche Variationsbreite zeigte auch die Eiweißkonzentration im Serum. Als monoklonales Paraprotein dominierte, entsprechend anderen großen Statistiken, das IgG (54 %), gefolgt von IgA (18 %), IgD (1 %), IgG + IgA (3 %), IgE (0,5 %); Bence Jones-Proteine im Urin waren ungefähr bei knapp der Hälfte der Patienten (40 %) nachweisbar; um reine Bence Jones-Plasmozytome handelte es sich in 13 % der Fälle. Das Verhältnis der leichten Ketten Kappa zu Lambda betrug 1,6 : 1.

Anämie war das führende hämatologische Symptom beim multiplen Myelom. 36 % der Patienten mit gesichertem multiplem Myelom ohne Zytostatikatherapie zeigten Hb-Werte unter 10 g %. Die Veränderungen des weißen Blutbildes waren uncharakteristisch. Eine Leukopenie (12 %) war etwas häufiger als eine Leukozytose (3 % der Fälle). In 10 % der Fälle waren im Differentialblutbild Plasmazellen nachgewiesen worden, im Vordergrund aber stand die pathologische Linksverschiebung (30 % der Fälle). Bei 2 Patienten lag eine Plasmazell-Leukämie mit mehr als 20 % Plasmazellen im peripheren Blutbild vor.
Eine negative Kalziumbilanz am Knochen äußerte sich klinisch in Knochenschmerz (23 %), Spontanfrakturen (15 %), röntgenologisch in charakteristischen, osteolytisch-osteoporotischen Knochenveränderungen (18 %), serologisch in einer Hyperkalzi-ämie (11 %). Dabei waren 26 % der Patienten niereninsuffizient. Die alkalische Phosphatase war bei 5 % der Fälle auf Werte über 200 mU/1 erhöht.

1.2. Ergebnisse der histologisch-morphometrischen Untersuchungen bei Patienten mit gesichertem multiplen Myelom ohne Therapie

1.2.1. Morphologie der Knochenmarksplasmozytose

Die morphologischen Merkmale der Knochenmarksplasmozytose wurden anhand der 194 Fälle umfassenden Patientengruppe mit gesichertem multiplen Myelom (ohne Therapie) untersucht. Dazu wurde zunächst folgende Unterteilung in 3 Untergruppen anhand des Volumenanteils des Infiltrates vorgenommen:

1. gesichertes multiples Myelom ohne Befall in der Biopsie (Plasmazellen weniger als 5 Vol. %, nur perivaskuläre Anordnung der Plasmazellen)
2. gesichertes multiples Myelom mit verdächtigem Knochenmarksbefall (Plasmazellen 5 - 20 Vol %)
3. gesichertes multiples Myelom mit deutlichem Knochenmarksbefall (Plasmazellen über 20 Vol %)

In der Tabelle 15 sind die zytologischen und histologischen Daten dieser Gruppen in der Übersicht dargestellt.

1.2.1.1. Zytologie

Beim Vergleich dieser Patientengruppen fiel auf, daß unreife und polymorphe Plasmazellformen sowie die Mitoseraten korrespondierend mit der ansteigenden Infiltratmenge deutlich zunahmen. In 5 % aller Myelomfälle waren hochgradig atypische, polymorphe Infiltrate zu finden, die teilweise von atypischen Retikulumzellen, ja sogar Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen nicht unterscheidbar waren. Andere zytologische Parameter wie Mehrkernigkeit, Nukleolenhäufigkeit, waren in der Gruppe mit der stärksten Infiltration am deutlichsten ausgeprägt. Auffallend war die Tatsache, daß sich die einzelnen Gruppen hinsichtlich der Menge und Ausreifung

des Zytoplasmas nur wenig unterschieden. Die Unreife des Kernes nimmt mit der Menge der infiltrierenden Plasmazellen zu; nicht im gleichen Maße jedoch die Unreife des Zytoplasmas: Je größer der Volumenanteil des Infiltrates, umso häufiger ist auch eine asynchrone Zelleib-Kernausreifung zu beobachten. Beim gesicherten Myelom war der Zellkern im Durchschnitt dysproportional groß, chromatinarm, mit auffallenden Nucleolen und fehlender Radspeicherstruktur, während der Kern häufig einem Plasmablasten entsprach, zeigte das Zytoplasma den Differenzierungsgrad einer reifen Plasmazelle.

	Multiples Myelom insgesamt n = 194	MM Hist. + n = 140	MM Hist. (+) n = 24	MM Hist. Ø n = 30
CYTOLOGIE				
Plasmazelle und Reifegrad				
reif	35 %	27 %	46 %	78 %
mäßig reif	36 %	41 %	25 %	13 %
unreif	29 %	33 %	29 %	9 %
Plasmazelle und Zellkern				
vermehrt Nucleolen	58 %	64 %	54 %	26 %
vermehrt Mitosen	14 %	16 %	4 %	9 %
Mehrkernigkeit	59 %	68 %	42 %	13 %
Plasmazelle und Zytoplasma				
wenig	22 %	22 %	33 %	9 %
mittel	30 %	24 %	33 %	65 %
viel	16 %	17 %	17 %	9 %
polymorph	32 %	37 %	17 %	17 %
Russelkörperchen	14 %	16 %	8 %	9 %
häufig perinucl. Aufhellung	80 %	79 %	83 %	81 %
HISTOLOGIE				
Infiltrat und Anordnung				
einzeln diffus	59 %	71 %	89 %	100 %
in Grüppchen	52 %	54 %	70 %	20 %
in Herden	59 %	86 %	18 %	0 %
solitärer Herd	4 %	6 %	0 %	0 %
totale Markausfüllung	15 %	22 %	0 %	0 %
Infiltrat und Knochenmarkstruktur				
diffus	97 %	97 %	100 %	100 %
endostal	63 %	81 %	33 %	9 %
perikapillär	96 %	95 %	95 %	100 %
Infiltration und Faserbildung				
grobsträhnig	9 %	11 %	8 %	3 %
feinnetzig	30 %	36 %	17 %	16 %
im Infiltratbereich	32 %	41 %	13 %	3 %
nicht im Infiltratbereich	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

1.2.1.2. Histomorphologie der Plasmazellproliferation

Bei der Beobachtung des Verteilungsmusters der infiltrierenden Plasmazellen ergab sich: das multiple Myelom zeigt in 59 % aller Fälle eine diffuse Vermehrung einzelner Plasmazellen, in 52 % eine diffuse Verteilung mit Grüppchenbildung (bis zu 20 Plasmazellen an einem Ort) und in 63 % der Fälle Herdbildung (mehr als 20 Plasmazellen in einem Konglomerat). Es ergeben sich jedoch - wie aus der Tabelle 15 zu ersehen ist - zwischen den nach der Menge der Plasmazellen unterschiedenen Gruppen - deutliche Differenzen. Diffuse Plasmazellvermehrung einzeln oder in Grüppchen findet sich in allen Gruppen, in etwa 95 % aller Fälle. 6 Patienten jedoch zeigten keine diffuse Proliferation. Sie besaßen an einer Stelle einen Herd unreifer Plasmazellen, während in der übrigen Biopsie keine Plasmazellproliferation erkennbar war.

Je größer die Infiltratmenge ist, desto häufiger sind multiple und solitäre Herde von Plasmazellen zu finden. In 18 % der Myelomfälle war eine totale infiltrative Markausfüllung zu beobachten. Knötchenbildung war in der Gruppe mit der geringsten Plasmazellproliferation nicht zu erkennen.
Auch die Beziehung der Plasmazellen zu Knochenmarksstrukturen ergab deutliche Unterschiede zwischen den Myelomgruppen. Während eine diffuse, myelopoeseeinfiltrierende und eine diffuse, perikapilläre Plasmazellvermehrung überall gleich häufig anzutreffen war, zeigte sich eine endostale Plasmazellproliferation besonders häufig in der Gruppe mit der stärksten Infiltration.
Eine teils feinretikuläre, teils grobsträhnige Faservermehrung kommt gehäuft im Infiltratbereich bei multiplem Myelom vor, und ist umso stärker ausgeprägt, je größer das Infiltratvolumen ist. In 4 % der Myelomfälle - ausschließlich in den Fällen mit totaler Markausfüllung - war in der Biopsie eine ausgeprägte, endostal betonte Fibrose mit Geflechtknochen-

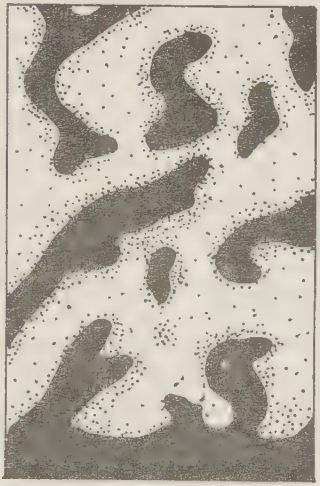
neubildung nachzuweisen. Diese Fälle zeigten im Röntgenbild jedoch keine Sklerosierung.

Fast man die zytologischen und histologischen Kriterien der Infiltratbesonderheiten bei multiplem Myelom zusammen, so können bezüglich der Ausbreitungsform des multiplen Myeloms zwei Wachstumsformen unterschieden werden: 3 % der gesicherten Myelome zeigten eine "sarkomatöse" Wachstumsform mit einem solitären Herd hochgradig polymorpher, teils atypischen Retikulumzellen entsprechenden Myelomzellen. Der überwiegende Anteil (95 %) erinnerte mit seiner generalisierten, endostalen und perivaskulären Akkumulation überwiegend reifer Plasmazellen an das Bild myeloproliferativer Erkrankungen (s. Tab. 16).
Dem Verteilungsmuster der Plasmazellen kommt eine besondere Bedeutung zu, da eine herdförmige Proliferation als charakteristisch für die ausgeprägte Plasmozytominfiltration erkennbar ist.

1.2.1.3. Plasmazellinfiltration und klinische Befunde

Die Patientengruppe der gesicherten Myelome ohne Therapie wurde zunächst in 3 Untergruppen eingeteilt: gesicherte multiple Myelome mit eindeutiger (n = 140), suspekter (n = 24) und fehlender (n = 30) Infiltration in der Beckenkammbiopsie. Sie sind in der Tabelle 17 den klinischen Merkmalen zugeordnet worden. Der Vergleich morphologischer und klinischer Daten in dieser Tabelle zeigt eindrucksvoll, daß mit zunehmender Infiltratmenge in der Biopsie auch ein klinisches Fortschreiten der Myelomkrankheit verbunden ist. So nehmen die pathologischen Veränderungen des Knochens, des Blutes und der Nieren proportional mit der Infiltratmenge und damit auch mit dem Grad der Plasmazellunreife zu (s. auch Tabelle 18).

Tab. 16 Wachstumsformen bei multiplem Myelom (ohne Zytostatika) mit Befall (n = 140)

MULTIPLES MYELOM Keine Therapie Biopsie-Befall + 6 Fälle	MULTIPLES MYELOM Keine Therapie Biopsie-Befall + 134 Fälle
	
"sarkomatös" 4 % d. Krankengutes ges.MM	"myeloproliferativ" 95% d.Krankengutes ges.MM
herdförmig scharf abgegrenzt	diffus endostale Betonung
entdifferenzierte Myelomzellen	überwiegend ausreifende Myelomzellen
durchschnittliche Symptomendauer vor der Knochenbiopsie 32,2 Monate	durchschnittliche Symptomendauer vor der Knochenbiopsie 41,4 Monate

Tab. 17 Klinische Symptomatik und Knochenmarksbefall bei ges. MM (ohne Zytostatika)

	Multiples Myelom insgesamt n = 194 22 Vol % Infiltrat	Mult. Myelom Hist. + n=140 20-99 Vol % Infiltrat	Mult. Myelom Hist. (+)n=24 5-20 Vol % Infiltrat	Mult. Myelom Hist. Ø n = 30 0-5 Vol % Infiltrat
Durchschnittsalter (Jahre)	58,5 (Max.82; Min. 32)	58,8 (Max.82; Min.32)	59,3 (Max.74; Min. 33)	55,4 (Max. 70; Min. 38)
Geschlecht	51 % M. 49 % F.	48 % M. 52 % F	41 % M. 59 % F	58 % M. 41 % F
Krankheitsdauer (Mon.)	20 (Max. 540; Min. 1)	30 (Max. 540; Min. 1)	8 (Max. 22; Min. 1)	42 (Max. 272; Min. 1)
ORGANGRÖSSE				
Leber ↑	31 %	32 %	37 %	20 %
Leber ↑↑	11 %	12 %	16 %	0 %
Milz ↑	9 %	12 %	12 %	0 %
Milz ↑↑	4 %	5 %	3 %	0 %
Lymphone	10 %	9 %	3 %	21 %
BKS				
< 50 mm/1. Std.	32 %	29 %	32 %	47 %
50 - 100 mm/1. Std.	24 %	23 %	32 %	21 %
>100 mm/1. Std.	39 %	43 %	37 %	21 %
KREATININ				
Mittelwert (mg/100 ml)	1,8 ± 1,9	1,9 ± 2,1	1,6 ± 1,2	1,5 ± 1,8
>1,7 mg/100 ml	26 %	28 %	28 %	10 %
EIWEISS				
Gesamteiweiß-Mittelwert (mg/100 ml)	8,0 ± 1,4	8,1 ± 1,4	8,2 ± 1,5	7,4 ± 0,8
>8,5 g %	37 %	41 %	36 %	10 %
KALZIUM				
Mittelwert (mval/l)	5,1 ± 1,1	5,0 ± 1,0	5,4 ± 1,5	5,2 ± 0,7
Ca. > 5,5 mval/l	11 %	14 %	6 %	4 %
DIFFERENTIALBLUTBILD				
pathologische Linksverschiebung	30 %	29 %	33 %	30 %
Plasmazellen	10 %	11 %	5 %	4 %
HÄMOGLOBIN				
Mittelwert (g/100 ml)	11,4 ± 2,8	10,9 ± 2,8	11,7 ± 3,1	13,5 ± 2,3
<10 g %	36 %	44 %	25 %	6 %
LEUKOZYTEN				
Mittelwert (T/100 ml)	6,1 ± 2,5	6,0 ± 2,9	6,5 ± 2,1	5,8 ± 2,3
Leukos↓ (< 4 T/mm²)	12 %	10 %	29 %	10 %
THROMBOZYTEN				
Thrombozyten↓ (< 100 T/mm³)	16 %	14 %	23 %	10 %
SKELETTBEFUNDE				
Osteolysen (insgesamt)	64 %	71 %	56 %	43 %
nur Osteolysen	50 %	59 %	42 %	13 %
Osteoporose	41 %	51 %	21 %	13 %
nur Osteoporose	23 %	28 %	15 %	7 %
Normalbefunde	18 %	16 %	22 %	26 %
Osteosklerose	1 %	1 %	0 %	0 %

Tab. 18 Reifegrad der infiltrierenden Plasmazellen und Krankheitszeichen (bei gesichertem multiplem Myelom - ohne Therapie n = 194)

	reif n = 68	mäßig reif n = 70	unreif n = 56
Hb↓ (< 10 g %)	29 %	16 %	52 %
Ca ↑ (> 5,5 mval/l)	11 %	10 %	41 %
Kreatinin↑ (>1,7 mg)	12 %	17 %	37 %
Osteolyse	48 %	47 %	69 %

Tab. 19 Immunglobulintyp und Reifegrad der infiltrierenden Plasmazellen bei ges. MM ohne Therapie n = 194

	REIFEGRAD DER PLASMAZELLEN unreif	mäßig reif	reif
Immunglobulintyp			
IgG n = 105	16 %	30 %	27 %
IgA n = 35	24 %	18 %	31 %
IgD n = 2	50 %	50 %	0 %
IgG+A n = 6	17 %	33 %	17 %
BJ + n = 78	28 %	32 %	34 %
BJ - n = 105	18 %	32 %	26 %
nur BJ+ n = 25	28 %	36 %	36 %
non secr. n = 4	50 %	0 %	50 %

Unsere Befunde reichen nicht aus, um von der Morphologie der Myelomzelle auf den Typ des produzierten Immunglobulins schließen zu können. Eine Gegenüberstellung der JgG und JgA produzierenden multiplen Myelome ergab zytologisch keine statistischen Unterschiede. Ein statistischer Vergleich der Myelome mit JgG+A; JgD- und JgE-Paraprotein- sowie der "non-secretory"-Fälle mußte wegen der geringen Fallzahlen unterbleiben (s. Tabelle 19). Die untersuchten einzelnen Fälle von JgD und JgE Paraproteinämie zeigen allerdings besonders hochgradige Zellatypien.

1.2.2. Morphologie und Klinik der Knochenmarksveränderungen bei multiplem Myelom (ohne Zytostatika)

1.2.2.1. Quantitative Betrachtung des Knochenmarks

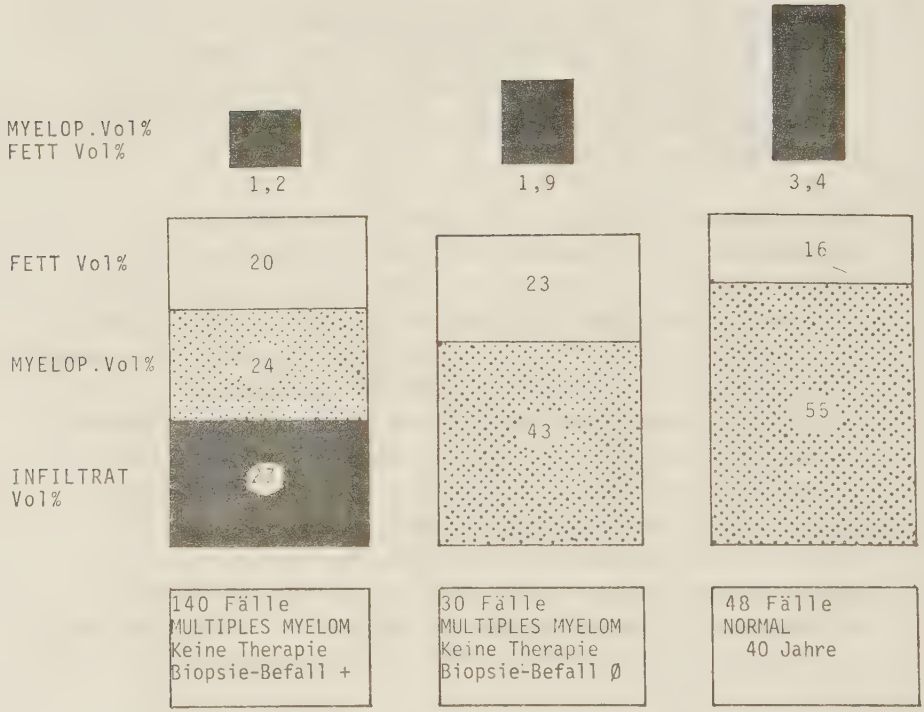
Zur Auswertung der histobioptischen Daten der Knochenmarksveränderungen bei multiplem Myelom wurden die Patienten wieder in die Gruppen: gesichertes Myelom mit eindeutigem Befall (n = 140),mit suspektem Befall (n = 24) und ohne Befall gegliedert. In der Tabelle 20 sind sie den Normalpersonen gegenüber gestellt.

Entsprechend der fortgeschrittenen Infiltratmenge war ein Rückgang des Knochenmarksparenchyms zu beobachten. Die Patienten mit weniger Befall in der Biopsie verfügten zwar noch über ausreichend Knochenmarksvolumen; es fällt jedoch ein prozentual hoher Fettmarkanteil auf. Quantifiziert kommt die dysproportional starke Abnahme der Myelopoese im Verhältnis zur Myelominfiltration zum Vorschein, wenn der Quotient aus Vol % Myelopoese zu Vol % Fettmark betrachtet wird. Im Normalkollektiv beträgt dieser Quotient 3,4, bei Myelomfällen mit histologisch negativen Biopsien nur noch 1,6. Er fällt mit zunehmender Infiltratmenge stetig weiter auf einen Wert von 1,2 ab (Tab. 21). in extremen Fällen war ein markatropisches Bild bei gleichzeitiger endostaler und perivaskulärer Plasmazellinfiltration nachzuweisen.

In etwa 25 % der Myelomfälle war eine deutliche Reifungsstörung der Erythropoese zu beobachten, die mit fortschreitender Infiltratmenge zunahm.

Hämolytische oder teils megaloblastäre Anämieformen bei multiplen Myelomen ohne Zytostatikatherapie waren eine Rarität.
Auch die Granulo- und Megakaryozytopoese waren mengenmäßig vermindert, nicht jedoch im gleichen Ausmaß wie die Erythrozytho-

Tabelle 21 Knochenmarkveränderungen bei ges. multiplem Myelom (ohne Zytostatika)



poese. Die Verminderung ihrer Anteile nimmt mit fortschreitender Infiltratmenge zu. Eine Reifungshemmung der Granulo- und Megakaryozytopoese war nicht so häufig und ausgeprägt wie bei der Erythrozytopoese.
Ein weiteres auffallendes Merkmal der Knochenmarksveränderungen bei multiplen Myelomen waren kleine Lymphzellinfiltrate, die in etwa 10 % der Biopsien zu finden waren und umso öfter zu beobachten waren, je stärker sich die Plasmazellinfiltration ausgeprägt hatte.

Die Mastzellanzahl war bei multiplem Myelom um ungefähr das Vierfache gegenüber der Norm erhöht. Sie stieg mit zunehmender Infiltratmenge an.

Tab. 20 Die Knochenmarksveränderungen bei ges. multiplem Myelom ohne Therapie
n = 194

	ges. MM, alle Fälle n = 194 Infi.Vol % 22 (± 21,6)	MM Hist. + n = 140 Infi.Vol % 20 - 99	MM Hist. (+) n = 24 Infi.Vol % 5 - 20	MM Hist. Ø n = 30 Infi.Vol % 0 - 5	Normal-kollektiv n = 48
HISTOLOGISCHER MARKBEFUND					
Parenchym Vol %	27 (± 14)	24 (± 13)	31 (± 15)	36 (± 17)	55 (± 8)
Fettgewebe Vol %	20 (± 15)	19 (± 15)	23 (± 17)	22 (± 17)	16 (± 5)
Myelopoese/Fett	1,35	1,26	1,35	1,64	3,4
Ödem Vol %	6 (± 5,9)	9 (± 5,9)	4,3 (± 4,4)	5 (± 3,5)	5 (± 2,4)
Mastzellen/mm^2 Markfl.	731 ± 2124	800 ± 2410	563 ± 17211	538 ± 492	181 ± 24
Erythrozytopoese ↓	78 %	81 %	35 %	12 %	0 %
Granulozytopoese ↓	58 %	63 %	26 %	18 %	0 %
Megakaryozyten ↓	42 %	53 %	27 %	9 %	0 %
Lymphozyten ↑	11 %	9 %	17 %	12 %	0 %
Megakaryozyten ↑	8 %	9 %	6 %	4 %	0 %
Fasern ↑	47 %	57 %	33 %	14 %	0 %
Endostale Fasern ↑	23 %	25 %	9 %	4 %	0 %

1.2.2.2. Die Knochenmarksveränderungen und die klinische Symptomatik

Anämie mit einem Hb-gehalt von weniger als 10 g %, war bei 36 % der Myelomfälle führendes hämatologisches Leitsymptom (Tabelle 17). Sie wurde umso häufiger beobachtet, je größer die Infiltratmenge in der Biopsie war. In der Gruppe der Patienten mit suspektem Befall, d.h. mit geringer Plasmazellinfiltration von 5 - 20 Vol %, war eine Anämie in 25 % der Fälle zu beobachten, wobei das Markparenchym in 35 % der Fälle vermindert, aber doch in keinem Fall das Bild einer Markatrophie zu beobachten war. Gleichzeitig war ein unverhältnismäßig hoher Fettmarksanteil zu sehen. Mit zunehmender Infiltrationsmenge waren auch gehäuft interstitielle (Para-)proteinablagerungen zu sehen.

Mit zunehmender Infiltratmenge war auch eine deutliche Reifungsstörung der Erythrozytopoese, weniger der Granulo- und Megakaryozytopoese zu erkennen. Wie aus der Tabelle 17 zu ersehen ist, nahm in dem selben Maße die Häufigkeit der Niereninsuffizienz zu.

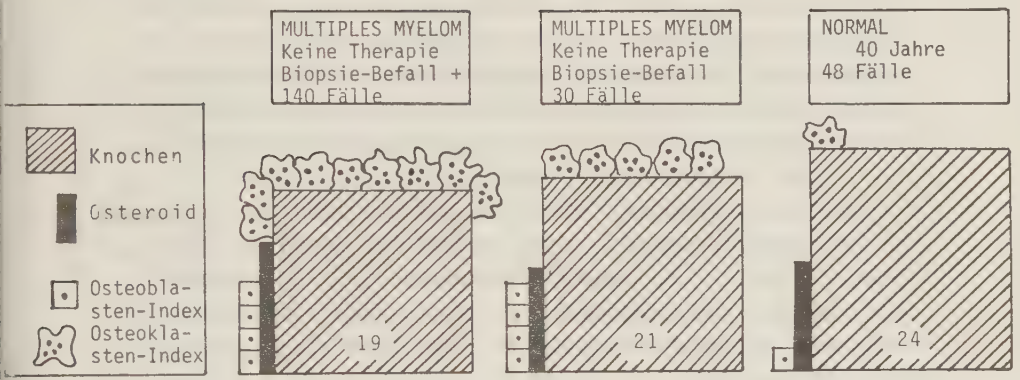
Mit ansteigender Infiltratmenge wird auch die Megakaryozyto- und Granulozytopoese zunehmend verdrängt (Tabelle 20), was allerdings im peripheren Blutbild nicht so deutlich zum Ausdruck kommt wie bei der Erythrozytopoese.

Thrombozytopenische (16 %) und leukopenische Formen (12 %) waren deutlich weniger häufig zu beobachten als anämische Formen (36 %).

Tab. 22 Knochenveränderungen und Knochenmarksbefall bei gesichertem multiplen Myelom ohne Therapie n = 194

	MM, alle Fälle n = 194 Infi.Vol % 22	MM Hist. + n = 140 Infi.Vol % 20 - 99	MM Hist. (+) n = 24 Infi.Vol % 5 - 20	MM Hist. Ø n = 30 Infi. Vol % 0 - 5	Normal-kollektiv n = 48
KNOCHEN-MORPHOMETRIE					
Spongiosa Vol %	21 (± 7)	19 (± 7)	22 (± 8)	21 (± 7)	24 (± 6)
Osteoid Vol %	1,4 (± 2)	1,4 (± 1,8)	1,6 (± 2,2)	1,1 (± 1,8)	0,3 (± 0,5)
Spez. Umfang 1/mm	1,6 (± 0,4)	1,6 (± 0,5)	1,6 (± 0,3)	1,8 (± 0,4)	1,8 (± 0,2)
Osteoklastenindex %	32 (± 28)	35 (± 30)	26 (± 18)	21 (± 24)	4 (± 3,3)
Osteoblastenindex mm%	11 (± 3)	12 (± 14)	8 (± 8)	10 (± 13)	5 (± 5)
Periostfibrose	23 %	25 %	9 %	4 %	0 %

Tabelle 23 Knochenumbau bei ges. multiplem Myelom (ohne Therapie)



	Mittelwert	σ
Knochenvolumen (Vol%)	19	± 6,8
Osteoidvolumen (Vol%)	1,4	± 1,8
Osteoklasten-Index (Vol%)	35	± 30,0
Osteoblasten-index (mm/mm)	12	± 13,7

Mittelwert	σ
21	± 7,0
1,1	± 1,8
21	± 24,3
10	± 12,8

Mittelwert	σ
24	± 5,7
0,3	± 0,5
4	± 3,3
5	± 4,5

1.2.3. Morphologie und Klinik der Knochenveränderungen bei multiplem Myelom (ohne Zytostatika)

1.2.3.1. Quantitative Strukturanalyse des Knochengewebes

Um ein Bild vom Ausmaß der Knochenveränderungen beim ges. multiplen Myelom zu erhalten, werden die prozentualen Volumenanteile der Spongiosa und des Osteoids, der Osteoklasten- und Osteoblastenindex sowie spezifischer Umfang des Plasmozytomknochens den Meßwerten bei gesunden Vergleichspersonen gegenüber gestellt (Die Angaben in den Tabellen 22 und 23) sind arithmetische Mittelwerte mit Standardabweichung).

Histomorphometrisch war in der Beckenkammbiopsie in 50 % der Myelomfälle eine deutliche Osteoporose (weniger als 19 Vol % Knochen) zu finden. Ausgedehnte Osteolysen waren in 9 % der Biopsien nachweisbar. Nur selten (11 %) fand sich dabei in deren unmittelbarer Nähe eine dichte Plasmazellinfiltration.

Sehr eindrucksvoll ist der Befund des gesteigerten osteoklastischen Knochenumbaus. Der Osteoklastenindex stieg mit zunehmender Infiltratmenge bis auf Werte an, die 10-fach höher waren als die der Normalpersonen. So betrug bei allen nicht-therapierten Myelomfällen im Durchschnitt der Osteoklastenindex 32 % (Normwert 4 %). Interessant ist die Tatsache, daß der Osteoklastenindex auch in den Fällen, in denen keine Plasmazellinfiltration in der Biopsie zu sehen war, auf das Fünffache der Norm gesteigert war.

Auch der osteoblastäre Knochenumbau ist beim Myelom gesteigert. Der Osteoblastenindex betrug bei allen nicht-therapierten Myelomfällen im Durchschnitt 11 % (Normwert 5 %). Das Osteoid war mit durchschnittlich 1,4 Vol % (Norm 0,3 Vol %) ebenfalls vermehrt und als Zeichen eines gesteigerten Knochenanbaus überwiegend mit kubischen bis zylindrischen Osteoblasten bedeckt.

Histomorphologische Knochenveränderungen und korrespondierende klinische Befunde

1.2.3.2. Knochenstruktur und radiologische Befunde

Die Daten der Röntgenbefunde im Myelotomiebereich und die Röntgenbefunde im übrigen Skelett wurde in der Tabelle 16 der Infiltratmenge gegenübergestellt.

Knochenschmerz und Spontanfrakturen gehörten zu den häufigsten Beschwerden und Komplikationen bei mulitplem Myelom. Bevorzugte Lokalisation waren die Anteile des Skeletts, die rotes, blutbildendes Knochenmark beherbergen: das Stammskelett. Röntgenologisch waren in unserem Patientengut in 64 % osteolytische, in 41 % osteoporotische, in 5 % trabekulär-zystische und in 2 Fällen osteosklerotische Veränderungen nachzuweisen. Ein normaler röntgenologischer Skelettstatus war nur in 18 % der gesicherten Myelomfälle zu erheben. Der Anteil war bei den Fällen, die die geringste Plasmazellinfiltration in der Biopsie aufwiesen, am höchsten und nahm dagegen mit zunehmender Infiltratmenge ab. Umgekehrt verhielt es sich mit den osteolytischen Skelettveränderungen (Tabelle 17). Da, wie aus der Tabelle 17 zu ersehen ist, mit zunehmender Infiltratmenge in der Biopsie auch ein klinisches Fortschreiten der Myelomkrankheit verbunden ist, dürfte es sich bei den Fällen mit normalem Skelettbefund hauptsächlich um Frühformen eines multiplen Myeloms handeln.

Histomorphometrisch war in der Beckenkammbiopsie in der Hälfte der Myelomfälle eine deutliche Knochenrarefizierung (weniger als 19 Vol % Knochen)aufgefallen. Wie aus der Tabelle 24 zu ersehen ist, weisen diese auch gehäuft Osteolysen im Röntgenbild auf. Gleichzeitig läßt sich in dieser Tabelle auch erkennen, daß die negative Kalziumbilanz bei multiplen Myelomen, die sich radiologisch und histologisch

Tab. 24 Knochenumbau und radiologische Zeichen bei gesichertem multiplen Myelom n = 194 (ohne Therapie)

	STAMMSKELETT				SCHÄDEL und EXTREMITÄT			
	Osteolyse n = 48	Osteop. n = 36	gemischt n = 13	normal n = 47	Osteolyse n = 59	Osteop. n = 23	gemischt n = 5	normal n = 43
KNOCHEN-MORPHOMETRIE								
Spongiosa Vol %	18,7 (± 5,3)	19,4 (± 6,2)	15,7 (± 2,8)	26,6 (± 9,4)	18,5 (± 6,7)	19,3 (± 6,3)	18,5 (± 7,8)	25,6 (± 8,8)
Osteoid Vol %	1,6 (± 2,4)	3,4 (± 6,9)	0,7 (± 1,2)	1,7 (± 2,5)	1,5 (± 1,5)	1,4 (± 1,9)	0,5 (± 0,7)	1,4 (± 2,3)
Spez. Umfang mm^{-1}	1,5 (± 0,4)	1,6 (± 0,3)	1,7 (± 0,3)	1,7 (± 0,4)	1,5 (± 0,3)	1,7 (± 0,3)	1,5 (± 2,1)	1,6 (± 0,4)
Osteoklasten-index %	35,3 (± 33,2)	23,8 (± 28,5)	43,1 (± 39,6)	18,7 (± 21,3)	38,2 (± 33,3)	19,5 (± 25,7)	47,5 (± 9,2)	19,4 (± 21,7)
Osteoblasten-index mm %	5,7 (± 5,4)	10,4 (± 13,3)	12,3 (± 13,1)	6,7 (± 9,8)	10,6 (± 14,3)	8,3 (± 10,1)	8,0 (± 11,3)	6,8 (± 8,1)

in einer rarefizierenden Osteopathie manifestiert, nicht durch direkte Verdrängung seitens der Plasmazellinfiltrate, sondern durch einen bis auf das 10-fache der Norm gesteigerten, überwiegend osteoklastischen Knochenumbau bewirkt wird; denn auch in der Gruppe der "gesicherten Myelome ohne Befall" fanden sich 43 % der Fälle mit Osteolysen im Röntgenbild. Der Osteoklastenindex zeigte bei den osteolytischen Röntgenbefunden die höchsten und bei den unauffälligen Röntgenbildern die geringsten Werte (Tabelle 24). Fast ausnahmslos korreliert die Höhe des Osteoklastenindexes mit dem klinischen Stadium der Krankheit, gemessen an der Höhe des Calziumspiegels im Serum (Tabelle 24 und 26), Niereninsuffizenz (Tabelle 24, 25 und 26) und der Anämie (Tabelle 26). Es fielen jedoch 3 IgG-Myelome auf, die zwar klinisch als fortgeschrittene Krankheitsfälle zu betrachten waren, bei denen aber kein erhöhter Osteoklastenindex nachzuweisen war. Nimmt man die Fälle mit dem höchsten Osteoklastenindex (OK $>$ 90 %; n = 12) zusammen, so findet man eine eindrucksvolle Einheitlichkeit des klinischen Stadiums: alle zeigen eine Niereninsuffizienz (Kreatinin $>$ 1,7 mg %) eine Anämie (Hb $<$ 10 g %) eine Hypercalcämie (Ca^{2+} $>$ 5,5 mval/l) und Osteolysen im Röntgenogramm. Dabei handeltes es sich um 7 IgA-Myelome und um 5 IgG-Myelome. Bei 9 Fällen war eine Bence Jones-Proteinurie nachzuweisen.

In 2 Fällen fiel radiologisch eine deutliche, generalisierte Sklerosierung auf. Histologisch korreliert dieser Befund mit einer massiven Spongiosklerose (mehr als 40 Vol % Knochen) mit bizarrer Knochenoberflächenstruktur, sowie Geflechtknochenneubildung.

Im allgemeinen besteht eine gute Korrelation zwischen dem histologischen Bild des Knochens bzw. auch der Infiltratmenge und dem beschriebenen Röntgenbefund (Tabelle 17, 24). Es fallen jedoch die relativ großen Anteile (43 %) auffälliger Osteolysen im Röntgenbild bei den Patienten ohne Befall

in der Biopsie auf.

1.2.3.3. Histomorphologische Knochenveränderungen und Biochemie

Radiologisch und histologisch zeigte sich beim multiplen Myelom ohne Therapie eine rarefizierende Osteopathie, die sich auch - wie aus den Tabellen 17 und 25 zu ersehen ist - serologisch in einer Hyperkalziämie manifestiert. Wieder wiesen die Untersuchungsbefunde darauf hin, daß die negative Kalziumbilanz am Knochen und seine sichtbare Rarefizierung nicht durch direkte mechanische Verdrängung seitens der Plasmazellinfiltrate, sondern durch den gesteigerten osteoklastären Umbau verursacht wird:
In der Tabelle 25 und Tabelle 27 konnte eine gute Korrelation zwischen der Höhe des Osteoklastenindexes und des erhöhten Kalziumspiegels gezeigt werden.

Zur Klärung der Frage nach der Pathogenese der Knochenläsionen bei multiplem Myelom wurden die Serumkreatininwerte berücksichtigt. Es zeigte sich einerseits ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Höhe des Osteoklastenindexes und der Höhe des Kreatininwertes (Tabelle 25 und Tabelle 27), andererseits aber ist hervorzuheben, daß 45 % Fälle mit normalen Serumkreatininwerten Skelettveränderungen aufweisen.

Bemerkenswert im Zusammenhang mit der Frage nach der renalen Osteopathie beim multiplen Myelom ist die Beobachtung, daß die Periostfibrose proportional mit der Höhe des Kreatininwertes zunimmt. Die Myelom-Fälle mit Niereninsuffizienz zeigten klinisch, röntgenologisch und histologisch stärkere Skelettveränderungen als die Nierengesunden. Die ersteren (s. Tabelle 17) wiesen gehäuft größere Infiltratmengen auf.

Die alkalische Serumphosphatase war bei 20 % der Patienten mäßig erhöht und bei 5 % auf Werte über 200 U/l angestiegen.

Eine Trennung von Knochen- und Leberphosphatase konnte allerdings nur selten durchgeführt werden.

Die Frage, welche Rolle der Paraproteintyp bei der Pathogenese der Myelom-Osteopathie spielt, wurde in einer Gegenüberstellung der Immunglobulinklassen zu den Knochen- und Knochenmarksbefunden (Tabelle 28) zu beantworten versucht.

Auf einen statistischen Vergleich der multiplen Myelome mit IgG + A- (6 Fälle), IgD- (2 Fälle) und IgE- (1 Fall) Paraprotein, sowie mit den "non-secretory"-Fällen (n = 4) wurde wegen der geringen Zahl verzichtet. Besonders ausgeprägte Skelettdestruktionen (Osteolysen), waren bei IgA-produzierenden Myelomen häufiger als bei den IgG-Myelomen. Ferner zeigten die multiplen Myelome mit alleiniger oder zusätzlicher Bence Jones-Proteinurie auffallend häufiger osteoklastäre Knochenläsionen als die Bence-Jones-Negativen. Gleichzeitig aber waren bei den ersteren Nierenschädigungen häufiger und schwerer aufgetreten.

Tab. 25 Knochenumbau und biochemische Zeichen bei gesichertem multiplen Myelom (ohne Therapie) n = 194

	Gesamt-Eiweiß	Kalzium i.S.	Phosphat i.S.	Alkal. Phosphat.	Kreatinin
KNOCHEN-MORPHOMETRIE					
Spongiosa Vol %	r = 0,005	$\chi^2_{FG=2} = 5,8$;	r = 0,161	$\chi^2_{FG=2} = 1,44$;	$\chi^2_{FG=2} = 0,82$;
Osteoid Vol %	r = 0,019	$\chi^2_{FG=2} = 1,58$;	r = 0,062	$\chi^2_{FG=2} = 1,11$;	$\chi^2_{FG=2} = 4,89$;
Spez. Umfang mm^{-1}	r = 0,319	$\chi^2_{FG=2} = 1,36$;	r = 0,082	$\chi^2_{FG=2} = 0,0$;	$\chi^2_{FG=2} = 2,27$;
Osteoklasten-index %	r = 0,066	$\chi^2_{FG=3} = 8,86$;	r = 0,076	$\chi^2_{FG=3} = 4,74$;	$\chi^2_{FG=3} = 7,61$;
Osteoblasten-index mm %	r = 0,033	$\chi^2_{FG=2} = 6,54$;	r = 0,200	$\chi^2_{FG=2} = 3,78$;	$\chi^2_{FG=2} = 3,32$;
Periostfibrose	r = 0,198	r = 0,198	r = 0,352	γ = 0,307	$\chi^2_{FG=1} = 7,29$;

r = Korrelationskoeffizient; FG = Freiheitsgrad

Tab. 26 Histologische, serologische und röntgenologische Befunde bei ges. mulitplem Myelom in Abhängigkeit von der Nierenfunktion

		KREATININ 0,1-1,7mg% (n = 126)	KREATININ >1,7mg% (n = 41)
HISTOLOGIE	Knochen vol %	21 (± 7)	21 (± 7)
	Osteoid vol %	1,1 (± 1)	1,5 (± 2)
	Zellmark vol %	28 (± 12)	17 (± 12)
	Fettmark vol %	22 (± 15)	14 (± 13)
	Infiltrat vol %	18 (± 17)	39 (± 37)
	Gesamtumfang d. Spong. mm^{-1}	29,9 (± 7)	32 (± 7)
	Osteoblastenindex mm %	10 (± 11)	18 (± 18)
	Osteoklastenindex %	27 (± 23)	45 (± 39)
BLUT-CHEMIE	Alkalische Phosphatase ↑	5 %	24 %
	Kalzium ↑	12 %	40 %
	Phosphor ↑	5 %	25 %
RÖNTGEN	Osteolysen	45 %	69 %
	Osteoporose	38 %	52 %
	normal	32 %	13 %

Tab. 27 Osteoklastenindex und Klinische Symptome bei ges. MM (ohne Therapie) n = 194

	OSTEOKLASTENINDEX			
	1 - < 10 %; n = 33	10 - < 25 %; n = 39	25 - < 50% n = 91	≥ 50 %; n = 31
Hb ↓ (10 g %)	33 %	21 %	32 %	35 %
Ca ↑ (5,5 mval/l)	12 %	9 %	11 %	21 %
Kreatinin ↑ (> 1,7 mg %)	22 %	15 %	18 %	39 %
Osteolyse im Rö	51 %	48 %	69 %	74 %

Tab. 28 Histologische, serologische und röntgenologische Befunde bei gesichertem multiplem Myelom in Abhängigkeit von der Immunglobulinklasse

		IgG (n = 105)	IgA (n = 35)	BENCE JONES neg. (n = 105)	BENCE JONES pos. (n = 78)
HISTOLOGIE	Knochen vol %	23 (± 7)	21 (± 8)	23 (± 8)	21 (± 9)
	Osteoid vol %	0,6 (± 0,9)	1,3 (± 1,5)	0,7 (± 1)	1,4 (± 2)
	Zellmark vol %	31 (± 14)	31 (± 13)	32 (± 14)	27 (± 14)
	Fettmark vol %	28 (± 12)	27 (± 12)	25 (± 13)	24 (± 14)
	Infiltrat vol %	17 (± 21)	18 (± 19)	19 (± 20)	27 (± 22)
	Gesamtumfang d. Spong. mm^{-1}	31 (± 7)	32 (± 7)	31 (± 7)	30 (± 8)
	Osteoblastenindex mm %	9 (± 10)	11 (± 10)	8 (± 8)	13 (± 13)
	Osteoklastenindex %	26 (± 24)	35 (± 30)	25 (± 25)	32 (± 30)
BLUTCHEMIE	alkalische Phosphatase ↑	6 %	12 %	5 %	14 %
	Kalzium ↑	5 %	14 %	4 %	9 %
	Phosphor ↑	6 %	11 %	5 %	9 %
RÖNTGEN	Osteolysen	35 %	53 %	39 %	44 %
	Osteoporose	31 %	30 %	18 %	22 %
	normal	24 %	19 %	25 %	14 %

1.2.4. Stadieneinteilung des gesicherten multiplen Myelom (ohne Zytostatika) mit Hilfe histomorphologischer Parameter

Bei der zusammenfassenden Betrachtung der zytologischen, histologischen und histomorphometrischen Veränderungen des Knochenmarks und Knochens in der Beckenkammbiopsie bei ges. M.M kann festgestellt werden, daß mit dem Fortschreiten der Infiltrationsmenge auch klinisch ein Fortschreiten der Krankheit zu beobachten war.
Aus dieser Erkenntnis heraus wurde, wie im Folgenden dargestellt werden soll, der Versuch einer Stadieneinteilung des ges. multiplen Myeloms an Hand histomorphologischer Kriterien unternommen.

Bei der Beobachtung der Ausbreitungsform des plasmozellulären Infiltrates in der Biopsie konnten zwei Wachstumsformen unterschieden werden: Etwa 5 % der gesicherten Myelome zeigten eine "sarkomatöse" Wachstumsform mit hochgradig polymorphen, unreifen Zellen in einem scharf abgegrenzten Herd und die "myeloproliferative" Wachstumsform (95 % der Fälle) mit generalisierter Akkumulation mehr oder weniger reifer Plasmazellen. Herdförmige Infiltration war korreliert mit der Infiltratmenge. Deshalb wurde zunächst zur histologischen Stadieneinteilung eine Klassifizierung des Patientengutes (ges. MM ohne Therapie) nicht mehr nach der Infiltratmenge allein sondern auch nach dem Verteilungsmuster des Infiltrates vorgenommen.

1.2.4.1. Definition

Zur statistischen Auswertung wurden nun die Patienten mit gesicherten multiplem Myelom in folgende Gruppen eingeteilt.

1. keine Plasmazellvermehrung in der Biopsie

2. Vermehrung von Plasmazellen, einzeln und diffus angeordnet (= Stadium I der "myeloprol." Wachstumsform)
3. Vermehrung von Plasmazellen, einzeln diffus und in Grüppchen (5 - 20 Plasmazellen akkumuliert) (= Stadium II der myeloprol. Wachstumsform)
4. Vermehrung von Plasmazellen,einzeln diffus, in Grüppchen und in Herden (mehr als 20 Plasmazellen in einer Ansammlung)(=Stadium III)
5. totale Markausfüllung durch infiltrierende Plasmazellen (= Stadium IV)
6. Vermehrung von Plasmazellen in einem scharf abgegrenzten, metastatisch wachsenden Herd hochgradig unreifer Plasmazellen (sarkomatose Wachstumsform)

Im Folgenden wird das histologische Bild des Infiltrates, des Knochenmarks und des Knochengewebes entsprechend dieser Gruppierung dargestellt.

1.2.4.2. Morphologie der Plasmazellinfiltration - Stadien der Infiltration des Knochenmarkes

In den ersten beiden Patientengruppen, Stadium I und Stadium II, der "myeloproliferativ" wachsenden Ausbreitungsform, lassen sich überwiegend reife Plasmazellen (s. Tabelle 29) in locker diffuser Anordnung bei mehr oder weniger starker Grüppchenbildung nachweisen. Bereits bei diesen weniger ausgeprägten Formen ist eine endostale und perivaskuläre Vermehrung der Plasmazellen festzustellen. Im dritten Stadium der "myeloproliferativen" Ausbreitungsform - wenn größere Myelomherde auftauchen - nimmt der Anteil der unreifen Plasmazellen zu. Im Stadium der totalen Markausfüllung ist er noch höher, erreicht aber nicht so hohe Werte, wie bei den Formen mit der "sarkomatösen" Wachstumseigenschaft. Genauso verhält es sich mit dem Grad der Polymorphie, der Häufigkeit von Mitosen und der Anzahl der Nucleolen.

1.2.4.3. Knochenmarksbefall und Veränderungen des übrigen Markparenchyms

Bei der Untersuchung der Knochenmarksveränderungen unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Ausprägungen der Plasmazellinfiltration im Verteilungsmuster ergeben sich ähnliche Ergebnisse, wie sie schon bei der Beobachtung des Knochenmarkes unter alleiniger Berücksichtigung der Infiltratmenge festgestellt worden waren: Entsprechend der fortgeschrittenen Infiltratsausprägung war ein Rückgang des Knochenmarkparenchyms und eine zunehmende Markatrophie zu beobachten. Auch bei den Patienten ohne Befall war ein erniedrigter Myelopoese/Fett-Quotient aufgefallen, der etwa um die Hälfte kleiner war, als jener bei den Normalpersonen (= 3,4). Die Erythrozytopoese war immer stärker vermindert als die Granulo- und Megakaryozytopoese. Mit zunehmender Infiltratausprägung nahm aber auch die Vermehrung von Megakaryozyten zu; ebenso die der Mastzellen.

Eine zunehmende Fibrosierung des Markgewebes scheint nicht direkt mit den Lymphzellinfiltraten im Parenchym zusammenzuhängen. Denn während das Ausmaß der Knochenmarksfibrose stetig mit den Stadien zunimmt, ergibt sich bei der Lymphzellinfiltration eine Häufung im Stadium II.

Tab. 29 Morphologie der prolferierenden Plasmazellen bei ges. MM (ohne Therapie) n = 194
myeloproliferative und sarkomatöse Wachstumsform

	I n = 30	II n = 55	III n = 69	IV n = 15	sarkom. n = 6	Ø n = 19
Plasmazellzytologie						
Reifegrad						
unreif	16 %	23 %	25 %	47 %	100 %	0 %
mäßig reif	27 %	26 %	40 %	20 %	0 %	19 %
reif	57 %	51 %	35 %	13 %	0 %	81 %
Polymorphie						
häufig	15 %	17 %	29 %	67 %	100 %	0 %
Mitosen						
keine	77 %	35 %	15 %	23 %	17 %	100 %
vereinzelt	10 %	39 %	21 %	30 %	33 %	0 %
häufig	0 %	4 %	9 %	47 %	50 %	0 %
Nucleolen						
keine	76 %	56 %	46 %	14 %	0 %	79 %
vereinzelt	10 %	39 %	21 %	20 %	0 %	21 %
häufig	16 %	15 %	40 %	56 %	100 %	0 %
Russelkörperchen						
keine	63 %	87 %	88 %	60 %	83 %	61 %
vereinzelt	23 %	5 %	9 %	27 %	0 %	32 %
häufig	14 %	8 %	3 %	13 %	17 %	7 %
Plasmazellhistologie						
diffus in der Myelop.	100 %	100 %	100 %	100 %	0 %	0 %
endostal	43 %	56 %	88 %	100 %	0 %	0 %
perikapillär	100 %	100 %	100 %	100 %	17 %	79 %
Infiltration und Fasern						
grobsträhnig	0 %	4 %	8 %	33 %	17 %	./.
feinnetzig	13 %	29 %	60 %	67 %	50 %	./.
Infiltration und Eiweißniederschläge						
Pas pos.	20 %	22 %	33 %	33 %	33 %	./.
Pas neg.	46 %	42 %	46 %	58 %	67 %	./.

Tab. 30 Knochenmarksbefall und Markgewebe bei ges. MM (ohne Therapie) n = 194
myeloproliferative (n = 188) und sarkomatöse Wachstumsform (n = 6)

	Ø n = 19	I n = 30	II n = 55	III n = 69	IV n = 15	sarkom. n = 6
HISTOLOGISCHER MARKBEFUND						
Parenchym Vol %	38,6 (± 17,4)	35,6 (± 9,7)	28,0 (± 13)	21,3 (± 9,4)	0,5 (± 1,5)	13,3 (± 16,7)
Fettgewebe Vol %	24,1 (± 16)	28,0 (± 13,3)	23,7 (± 14,2)	17,0 (± 12,6)	6,4 (± 6,3)	17,7 (± 19,3)
Ödem Vol %	4,4 (± 3,5)	3,7 (± 4,2)	4,3 (± 4,4)	4,4 (± 5,9)	4,5 (± 3,7)	13,5 (± 9,4)
Infiltrat Vol %	0	6,1 (± 3,9)	13,3 (± 9,9	36,0 (± 15,3)	69,5 (± 10,0)	39,3 (± 13,7)
Myelopoese/Fett	1,61	1,27	1,18	1,25	0,07	0,75
Erythrozytopoese↓	11 %	10 %	43 %	49 %		66 %
Erythrozytopoese↓↓	0 %	3 %	13 %	29 %		33 %
Granulozytopoese↓	10 %	10 %	38 %	39 %		66 %
Granulozytopoese↓↓	0 %	7 %	10 %	22 %		16 %
Megakaryozyten↑	5 %	0 %	4 %	8 %		0 %
Megakaryozyten↑↑	0 %	0 %	0 %	3 %		0 %
Megakaryozyten↓	5 %	7 %	34 %	46 %		50 %
Megakaryozyten↓↓	0 %	3 %	7 %	15 %		50 %
Mastzellen ↑	10 %	10 %	16 %	19 %	20 %	0 %
Lymphozyten↑	0 %	15 %	24 %	8 %	17 %	50 %
Erythrop.-reife ↓	31 %	26 %	40 %	49 %		67 %
Granulop.-reife ↓	21 %	30 %	29 %	26 %		33 %
Megakaryop.-reife↓	5 %	13 %	14 %	16 %		33 %
Eosinophile ↓	0 %	7 %	18 %	13 %		16 %
Eosinophile ↓↓	0 %	3 %	5 %	22 %		33 %
Eosinophile ↑	26 %	50 %	27 %	26 %		16 %
Eosinophile ↑↑	5 %	0 %	0 %	0 %		16 %
Fasern ↑	11 %	15 %	32 %	55 %	67 %	83 %

1.2.4.4. Knochenmarksbefall und Knochenumbau

In der Tabelle 31 sind die histobioptischen Daten der Knochenveränderungen im Vergleich zu den verschiedenen Infiltratausprägungen zusammengestellt. Es fällt der mit den zunehmenden Infiltratsstadien stetig ansteigende osteoklastäre Knochenumbau auf, während dagegen der osteoblastäre Knochenumbau im Stadium der totalen Markausfüllung zurückgeht, wie auch bei den Fällen, bei denen das Infiltrat überhaupt ganz fehlte. Hier war aber der Osteoklastenindex bereits um etwa das 5-fache gegenüber der Norm angestiegen. Auffallend ist die Tatsache, daß mit dem Fortschreiten der Myelominfiltration die Periostfibrosierung stetig zunimmt.

Durch eine Einteilung anhand der Infiltratmorphologie lassen sich auch fortschreitende Knochenveränderungen erkennen. In den ersten beiden Stadien mit überwiegend reifen Plasmazellen in locker diffuser Anordnung bei mehr oder weniger starker Grüppchenbildung ist der osteoklastäre Umbau (Osteoklastenindex 19 %) noch geringer ausgeprägt, das Spongiosa-Volumen ist gegenüber der Norm (24 Vol %) im Durchschnitt nur wenig gemindert (22 Vol %). Im dritten Stadium fallen neben der diffusen und grüppchenförmigen Verteilung bereits größere Myelomherde mit osteolytischen Knochenveränderungen auf. Bei den Fällen mit Herdbildung ist dieser gesteigerte Knochenumbau noch intensiver ausgeprägt. Im vierten Stadium, einem Spätstadium entsprechend, ist das Knochenmark völlig ausgefüllt von unreifen, polymorphen Plasmazellen. Osteoporotisch - osteolytische Veränderungen mit hohem Osteoklastenindex, teilweise mit ausgeprägter Markfibrose und Geflechtknochenneubildung und starker Periostfibrose (n = 8) sind hier besonders auffallend. Im Röntgenbild (s. Tabelle 32) ließ sich jedoch keine Sklerosierung nachweisen, wofür die mangelhafte Mineralisation dieses neugebildeten Knochens verantwortlich gemacht werden kann.

Tab. 31 Knochenmarksbefall (myeloproliferative und sarkomatöse Wachstumsform) und Knochenumbau bei ges. MM ohne Therapie n = 194

	Ø n = 19	I n = 30	II n = 55	III n = 69	IV n = 15	sarkom. n = 6
K N O C H E N - M O R P H O M E T R I E						
Spongiosa Vol %	24,5 (± 9,9)	23,1 (± 7,4)	21,7 (± 6,8)	20,2 (± 6,7)	18,4 (± 6,5)	15,2 (± 5,8)
Osteoid Vol %	1,4 (± 1,8)	1,7 (± 2,2)	1,5 (± 2,4)	1,5 (± 2)	1,4 (± 1,1)	0,6 (± 1,4)
Spez. Umfang mm^{-1}	1,8 (± 0,4)	1,5 (± 0,4)	1,6 (± 0,4)	1,5 (± 0,3)	1,4 (± 0,2)	1,5 (± 0,3)
Osteoklastenindex %	19 (± 24,1)	20,5 (± 18,9)	25,9 (± 14,9)	37,7 (± 33,7)	45,2 (± 34,5)	41,2 (± 48,8)
Osteoblastenindex mm %	3,7 (± 5,0)	6,2 (± 9,7)	4,7 (± 5,7)	10,3 (± 12,4)	2,9 (± 0,3)	13,2 (± 36,8)
Periostfibrose	5 %	4 %	9 %	23 %	53 %	20 %

1.2.4.5. Stadien des Knochenmarkbefalles und die klinischen Befunde

Der Vergleich mit den klinischen Daten (Tabelle 32) zeigt, daß mit der o.g. Klassifizierung des Patientengutes nach der Morphologie des Infiltrates nicht nur eine fortschreitende Veränderung des gesamten Knochenmarkes festzustellen ist, sondern auch eine Stadieneinteilung des klinischen Krankheitsverlaufes möglich ist: Der Grad der hepatolienalen Megalie, die Häufigkeit der Anämie, der Leukopenie, der Thrombopenie und der Niereninsuffizienz nimmt proportional mit den Stadien des "myeloproliferativen" Wachstums zu. Die "sarkomatösen" Fälle verhalten sich - obwohl hier wegen der geringen Fallzahl vorsichtig geurteilt werden muß - weitgehend wie das Stadium III der myeloproliferativen Wachstumsformen. Stärkere Unterschiede bestehen jedoch bei der längeren Krankheitsdauer (gerechnet vom Beginn der ersten Krankheitssymptome), bei der stärkeren Nierenbeteiligung, stärkerer osteolytischer Skelettläsionen und häufigeren Produktion der Immunglobulin-Klasse IgA.

Die Krankheitsdauer - gerechnet vom Zeitpunkt der ersten Beschwerden - nimmt vom Stadium I zum Stadium IV hin kontinuierlich zu. Auffällig ist, daß die durchschnittliche Beschwerdedauer der Patienten ohne Befall mit 28,6 Monaten deutlich höher liegt als beim Stadium I, II und III.

Interessant ist ferner die Tatsache, daß in der Patientengruppe, die keine Myelominfiltration in der Biopsie erkennen ließ, auch die Krankheitsdauer länger ist, als man bei der Betrachtung der Krankheitsdauer der Stadien I, II, III und IV erwarten würde und daß in dieser Gruppe der relative Anteil der Fälle mit Osteolysen im Skelettsystem und gleichzeitig der relative Anteil der IgA-Myelome auffallend hoch ist. So erscheint der Verdacht begründet, daß sich in der Patienten-

Tab. 32 Knochenmarksbefall(myeloproliferative und sarkomatöse Wachstumsform) und klinische Zeichen bei ges. MM ohne Therapie n = 194

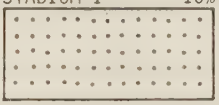
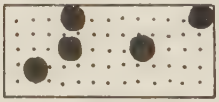
	Ø n = 19	I n = 30	II n = 55	III n = 69	IV n = 15	sarkom. n = 6
K L I N I S C H E						
S Y M P T H O M A T I K						
Alter (Jahre)	55,4 (± 11,6)	59,3 (± 10,7)	59,5 (± 13,3)	59,4 (± 12,0)	54,3 (± 14,6)	70,8
Krankheitsdauer (Mon)	28,6 (± 80,9)	7,6 (± 6,3)	12,5 (± 13,3)	14,3 (± 19,0)	97,3 (± 19,5)	32,2
Leber ↑	16 %	10 %	17 %	21 %	25 %	16 %
Leber ↑↑	0 %	6 %	8 %	6 %	17 %	0 %
Milz ↑	0 %	6 %	5 %	6 %	16 %	0 %
Milz ↑↑	0 %	0 %	4 %	0 %	8 %	0 %
Lymphome	21 %	6 %	7 %	8 %	17 %	16 %
Hb < 10 g %	5 %	10 %	13 %	33 %	83 %	33 %
Erys < 3,5 Mio/mm^3	5 %	13 %	16 %	37 %	991 %	33 %
Leukos < 4 T./mm^3	11 %	7 %	11 %	23 %	25 %	33 %
Leukos > 11 T./mm^3	5 %	7 %	9 %	6 %	8 %	0 %
Diff.BB Linksverschiebg.	32 %	23 %	23 %	22 %	25 %	33 %
Diff.BB Plasmazellen	5 %	0 %	4 %	9 %	16 %	0 %
Diff.BB Normoblasten	0 %	10 %	6 %	9 %	17 %	0 %
Bks 1.Std. < 50 mm	58 %	40 %	35 %	27 %	8 %	17 %
Bks 1.Std. 50-100 mm	21 %	20 %	24 %	25 %	8 %	17 %
Bks 1.Std. ≥ 100 mm	0 %	17 %	24 %	44 %	75 %	50 %
Gesamt-Eiweiß g %	7,5 (± 0,9)	8,0 (± 1,6)	7,9 (± 1,2)	8,4 (± 1,9)	9,2 (± 1,5)	8,5
Kreatinin mg %	1,0 (± 0,3)	1,3 (± 0,99)	1,3 (± 1,5)	1,9 (± 1,9)	2,7 (± 2,4)	2,8
Kreatinin > 1,7 mg %	5 %	6 %	14 %	38 %	58 %	33 %
Kalzium mval/l	4,8 (± 0,5)	4,6 (± 0,6)	4,7 (± 0,5)	5,2 (± 1,4)	5,0 (± 0,89)	5,4
Phosphat mval/l	2,9 (± 1,5)	2,0 (± 0,21)	3,0 (± 1,2)	3,2 (± 0,9)	4,5 (± 1,4)	k.A.
Alkal.Phosphatase U/L	41,4 (± 26,4)	101,2 (± 73,1)	60,4 (± 50,9)	97,4 (± 69,5)	82,4 (± 62,1)	k.A.
IgG	37 %	60 %	46 %	33 %	41 %	17 %
IgA	37 %	13 %	16 %	16 %	16 %	33 %
IgD	0 %	3 %	2 %	0 %	0 %	0 %
IgE	0 %	0 %	0 %	1 %	0 %	0 %
IgA + G	0 %	3 %	4 %	0 %	0 %	0 %
BJ pos.	42 %	43 %	16 %	25 %	41 %	17 %
nur BJ pos.	16 %	13 %	3 %	15 %	17 %	17 %
non secretory	11 %	0 %	2 %	3 %	0 %	10 %
Osteolysen (total)	52 %	18 %	31 %	67 %	75 %	83 %
Osteoporose	15 %	37 %	36 %	32 %	47 %	17 %
gemischt osteop.osteol.)	5 %	10 %	12 %	21 %	33 %	17 %
Normalbefunde	32 %	23 %	21 %	3 %	0 %	0 %
Osteosklerose	5 %	0 %	0 %	1 %	0 %	0 %

gruppe ohne Befall auch multiple Myelome mit herdförmiger Myelomausbreitungsform verbergen, die bei der Myelotomie nicht getroffen wurden. Auch bei der Untersuchung der röntgenologischen Skelettveränderungen bezüglich der Immunglobulinklassen (Tabelle 28) war aufgefallen, daß bei IgA-Myelomen häufiger Osteolysen auftraten als bei IgG-Myelomen. Ein Zusammenhang zwischen sarkomatöser Ausbreitungsform und häufigerer osteolytischer Skelettläsion erscheint als möglich.

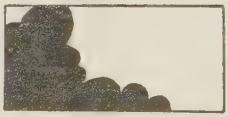
Für die bioptisch positiven Fälle zeigt es sich, daß prognostisch wichtige Krankheitssymptome wie Anämie, Niereninsuffizienz, Osteolysen, Hyperkalzämie und Erhöhung des Gesamteiweißes im Serum proportional mit den histologisch beschriebenen Stadien zunehmen (Tabelle 33).

Tab. 33 Knochenmarksbefall bei ges. mult. Myelom - ohne Therapie (n=194)
klinische und histobioptische Daten

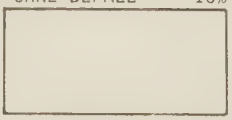
1. Multiples myelom mit myeloproliferativer Wachstumsform ohne Therapie (n = 169)

KLINIK	INFILTRATMUSTER % al. Fälle	HISTOMORPHOMETRIE
Oesteolysen 28% Anämie 10% Niereninsuff. 6%	STADIUM I 16% 	Infiltration 6 Vol.% Myelopoese 36 Vol.% Knochen 23 Vol.% Osteoklasteni 21 %
Osteolysen 43% Anämie 13% Niereninsuff. 14%	STADIUM II 29% 	Infiltration 13 Vol.% Myelopoese 28 Vol.% Knochen 22 Vol.% Osteoklasteni 26 %
Osteolysen 88% Anämie 33% Niereninsuff. 38%	STADIUM III 36%	Infiltration 36 Vol.% Myelopoese 21 Vol.% Knochen 20 Vol.% Osteoklasteni 38 %
Osteolysen 100% Anämie 83% Niereninsuff. 58%	STADIUM IV	Infiltration 70 Vol.% Myelopoese 0 Vol.% Knochen 18 Vol.% Osteoklasteni 45 %

2. Multiples Myelom mit Sarkomatöser Wachstumsform ohne Therapie (n = 6)

KLINIK	INFILTRATMUSTER % al. Fälle	HISTOMORPHOMETRIE
Osteolysen 90% Anämie 33% Niereninsuff. 33%	"SARKOMATÖS" 3% 	Infiltration 39 Vol.% Myelopoese 13 Vol.% Knochen 15 Vol.% Osteoklasteni 41 %

3. Multiples Myelom ohne Knochenmarksbefall ohne Therapie (n = 19)

KLINIK	INFILTRATMUSTER % al. Fälle	HISTOMORPHOMETRIE
Osteolysen 57% Anämie 5% Niereninsuff. 5%	OHNE BEFALL 10% 	Infiltration 0 Vol.% Myelopoese 39 Vol.% Knochen 25 Vol.% Osteoklasteni 19 %

1.3. Morphologische und klinische Aspekte der Zytostatikatherapie bei gesichertem multiplem Myelom

Zur Auswertung der histobioptischen und klinischen Daten wurden 41 Patienten mit 79 Biopsien bei gesichertem multiplem Myelom und Zytostatikatherapie in 3 Gruppen je nach Dauer der Theapie untergliedert. Davon waren 30 Biopsien nach weniger als 1/2 Jahr, 19 zwischen 6 und 12 Monaten und 30 Biopsien nach mehr als 1 Jahr der üblichen Kombinationstherapie mit Alkeran, Ixoten und Kortikosteroiden entnommen worden. Von diesen 41 Patienten konnten 24 mehrmals biopsiert und über längere Zeit beobachtet werden. 17 Patienten wurden je 1 mal, 4 je 3 mal, 2 je 5 mal und 1 Patientin wurde 6 mal myelotomiert. 7 Fälle mit Verlaufsbiopsien wurden länger als 12 Monate therapiert und beobachtet. In der Tabelle 34 sind die Biopsien mit verschieden langer Therapiedauer den Biopsien von den Patienten mit multiplem Myelom ohne Therapie gegenübergestellt.

Bei ungefähr 70 % der Myelompatienten kam es während einer halbjährigen Zytostatikatherapie zu einer deutlichen Besserung des Krankheitsbildes und der histologischen Veränderungen. Die Menge des Infiltrates war durchschnittlich auf 5 Vol % vermindert, bei 28 % war überhaupt kein Befall zu erkennen. Gleichzeitig betrug die durchschnittliche Parenchymmenge durchschnittlich 32 % und war damit um etwa 1/4 größer als bei den untherapierten Myelomfällen. Auffallend war aber der gleichzeitig hohe Anteil des Fettgewebes in der Biopsie. Die Erythrozytopoese war nach 6 Monaten Therapiedauer duetlich weniger vermindert, aber teilweise reifungsgehemmt. Auch die infiltrierenden Plasmazellen zeigten im Durchschnitt öfters unreife Formen als die Nichttherapierten.

Der osteoklastäre Knochenumbau geht bei den Fällen mit einer 6- bis 12monatigen Therapie auf einen Osteoklasten-

index von durchschnittlich 11 % zurück. Das Knochenvolumen bleibt innerhalb einer einjährigen Therapie im wesentlichen unverändert.

Auch die pathologischen Werte der Klinik normalisieren sich in dieser Gruppe zu einem großen Teil.

Dagegen zeigen die 30 Myelotomiefälle mit mehr als einjähriger Zytostatikatherapie (Mittelwert 15 Monate) im Durchschnitt eine Plasmazellinfiltration, die bereits stärker ausgeprägt ist, als beim Durchschnitt aller gesicherten Myelome ohne Therapie; ausgeprägtere myelominduzierte Knochen- und Knochemarksveränderungen sind zu beobachten. Eine totale Markausfüllung fand sich bei 16 % der Biopsien, diffus verteilte Myelomherde in 54 %. Dementsprechend lag der durchschnittliche Infiltratgehalt von 25 Vol % über dem der Myelomfälle ohne Therapie. Der Parenchymgehalt war sogar im Mittel um die Hälfte geringer. Die deutlich stärkere, relative Fettvermehrung in der Biopsie, die sich an dem um die Hälfte kleineren Parenchym/Fettmark-Quotienten ablesen läßt, zeigte eine deutlich gesteigerte Markathrophie gegenüber den nichttherapierten Fällen an, was als wichtigste zytostatikabedingte Knochenmarksveränderung interpretiert wird. Bei der semiquantitativen Beurteilung der Myelopoese fällt eine deutliche Reifungshemmung einer verminderten Erythropoese auf.

Bei den Knochenveränderungen war ein geringerer Knochenabbau während der Therapie unter 1 Jahr zu verzeichnen. Jedoch nach mehr als 12 Monaten Therapiedauer war der Osteoklastenindex proportional zur angestiegenen Infiltratmenge auf durchschnittlich höhere Werte geklettert als im Mittel bei den untherapierten Myelomfällen. Das Knochenvolumen ist nach einem Jahr Zytostatikatherapie nur gering vermindert.

Bei der Beobachtung serologischer und hämatologischer Veränderungen bei den Myelomfällen mit mehr als 1jähriger

Tab. 34 Klinische und histobioptische Veränderungen des MM unter Zytostatikatherapie (79 Biopsien)

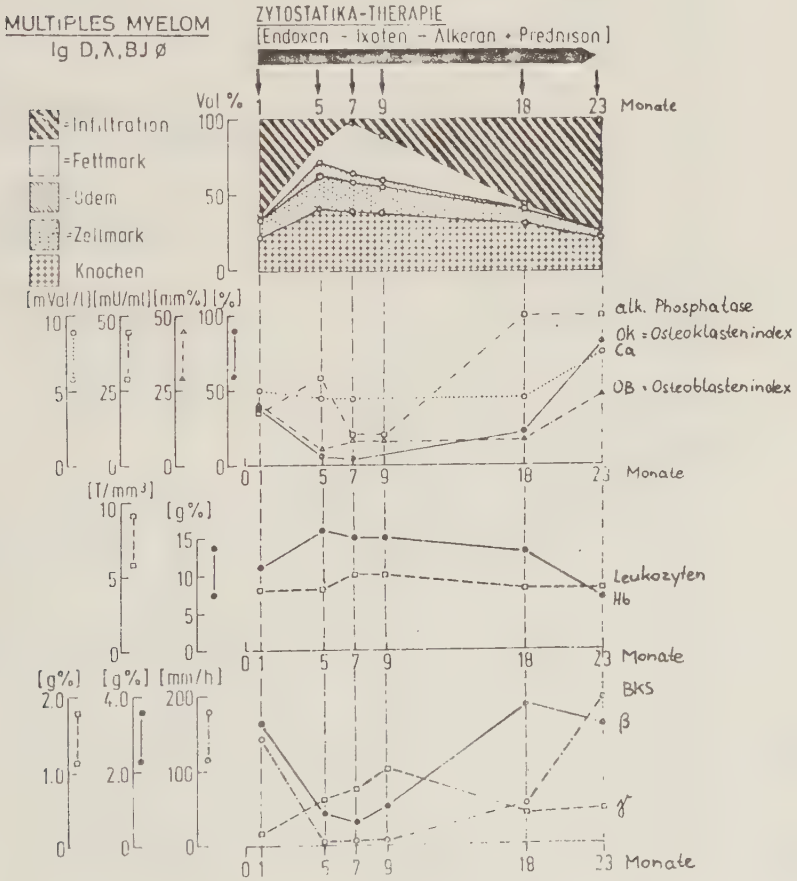
		MM ohne Therapie n = 194	MM mit Therapie 1-6 Mon. n=30	MM mit Therapie 6-12 Mon. n=19	MM mit Therapie 12 Mon. n= 30
MM - INFILTRAT	Infiltrat Vol %	22 (± 22)	5 (± 2)	11 (± 5)	25 (± 18)
	vermehrt Nucleolen	58 %	86 %	91 %	100 %
	vermehrt Mitosen	14 %	3 %	5 %	10 %
	Russelkörperchen	14 %	0 %	0 %	13 %
	grobsträhnige Fasern	9 %	3 %	5 %	13 %
	kein Biopsiefall	10 %	28 %	5 %	3 %
	MM m Stad. I	16 %	31 %	14 %	3 %
	II	30 %	16 %	67 %	10 %
	III	36 %	3 %	11 %	54 %
	IV	6 %	22 %	5 %	16 %
	MMs	3 %	0 %	0 %	3 %
KNOCHENMARK	Myelopoese Vol %	27 (± 14)	32 (± 11)	28 (± 12)	13 (± 3)
	Fett Vol %	20 (± 14)	32 (± 8)	32 (± 13)	18 (± 14)
	Myelopoese Vol %/ Fett Vol %	1,35	1,0	0,9	0,6
KNOCHEN	Spongiosa Vol %	21 (± 7)	20 (± 8)	22 (± 9)	20 (± 10)
	Osteoklastenindex	32 (± 28)	30 (± 25)	11 (± 16)	38 (± 39)
	Osteoblastenindex	11 (± 3)	10 (± 12)	7 (± 7)	7 (± 16)
KLINIK	Krankheitsdauer Mon.	20 (± 52)	20 (± 13)	28 (± 38)	33 (± 23)
	BKS $\geq$ 100 mm/Std.	39 %	8 %	24 %	54 %
	Eiweiß $>$ 8,5 g %	37 %	3 %	29 %	38 %
	Hb $<$ 10 g %	36 %	19 %	38 %	56 %
	Leukozyten $<$ 4 T/mm^3	12 %	38 %	33 %	54 %
	Kreatinin $>$ 1,7 mg %	26 %	0 %	10 %	24 %
	Kalzium$_S$ $>$ 5,5 mval/l	11 %	0 %	5 %	13 %
	Rö-Osteolysen	64 %	60 %	56 %	70 %

Therapie kann im Durchschnitt eine deutliche Verschlechterung der pathologischen Werte festgestellt werden. Im Vergleich zu den Myelomen ohne Therapie wird ein häufigeres Vorkommen von Anämien, Leukopenien und pathologischen Linksverschiebungen im Differentialblutbild beobachtet. Dies steht mit dem histobioptischen Befund der stärkeren Markinfiltrierung und gleichzeitiger Zytostatika und/oder myelombedingter Reduktion, sowie Reifungshemmung der Myelopoese im Einklang.

Bei der Gegenüberstellung der Myelomfälle mit unterschiedlich langer Zytostatikadauer ist als Resultat festzustellen,daß - obwohl es sich hier auch um Einzelbeobachtungen handelt - während der Zytostatikatherapie nach anfänglichem Therapieerfolg ein Fortschreiten des klinischen und histobioptischen Verlaufs eintritt: Bei einem Patienten mit IgD-Plasmozytom konnten in einem Zeitraum von 2 Jahren 6 Kontrollmyelotomien durchgeführt werden. Dabei läßt sich beispielhaft die enge Korrelation von klinischen und histologischen Parametern bei multiplem Myelom demonstrieren. Nach einer halbjährigen Zytostatikabehandlung abwechselnd mit Endoxan, Ixoten und Alkeran war das vorher bereits fortgeschrittene multiple Myelom bis auf einen röntgenologisch nachweisbaren osteolytischen Herd klinisch und histologisch nicht mehr nachzuweisen. Nach 9 Monaten Therapie kam es jedoch zu einer Resistenz der Plasmazellen gegenüber dem Zytostatikum mit rascher klinischer und histologischer Progredienz des Leidens. Die Tabelle 35 zeigt, daß der Krankheitsverlauf bei multiplem Myelom mittels Beckenkammbiopsie quantifizierbar beurteilt und kontrolliert werden kann und gut mit osteologischen, hämatologischen und serologischen Veränderungen korreliert.

Bei 24 Patienten konnten 62 Verlaufsbiopsien gewonnen werden. Ordnet man die in der Tabelle 36 aufgeführten klinischen und histologischen Krankheitsparameter der Therapiedauer zu,

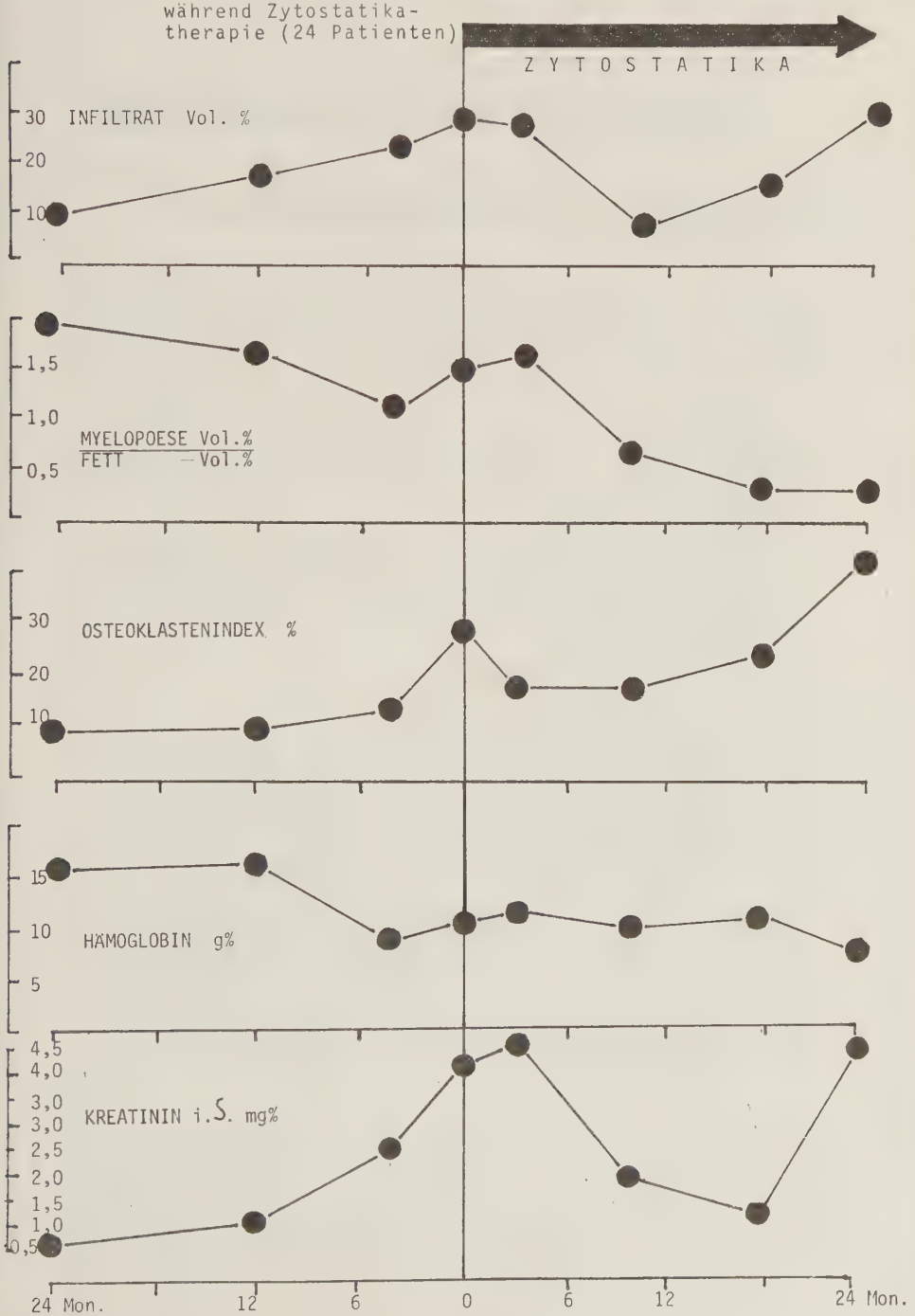
Tab. 35 Fallbeispiel: Der Einfluß zytostatischer Therapie auf histologische und klinische Parameter bei einem IgD Myelom



so läßt sich Folgendes zeigen:

1. Die histologischen und histomorphologischen Parameter, Infiltratvolumenprozent, Fettmarkvolumenprozent, Myelopoesevolumenprozent, Knochenvolumenprozent und Osteoklastenindex, gleichen nach einem Jahr im Durchschnitt den Werten vor Beginn der Therapie.
   Als wichtigste Knochenmarksveränderungen sind eine volumetrisch nachgewiesene Myelopoesereduktion, verbunden mit einer kompensatorischen Fett- und Ödemvermehrung, aufgefallen. Nach einer vorübergehenden Infiltratreduktion tritt nach durchschnittlich 9 Monaten eine erneute Plasmazellproliferation ein, die nach durchschnittlich 24 Monaten den Ausgangswert erreicht hat.
   Bei den Knochenveränderungen ist unter Therapie zunächst ein Rückgang des osteoklastären Knochenabbaus zu verzeichnen, der jedoch nach 10 Monaten proportional zur wieder anwachsenden Infiltratmenge zunimmt.
2. Klinische Parameter (s. Tabelle 36).
   Bei der Kontrolle des Hb-Wertes fällt auf, daß nach einem vorübergehenden Anstieg innerhalb der ersten 6 Monate der niedrige Ausgangswert nach mehr als einem Jahr Zytostatikatherapie wieder erreicht ist. Bei der Beobachtung des Serum-Kreatininwertes ist die - zeitlich verzögerte - passagere Normalisierung der pathologischen Werte innerhalb von 20 Monaten zu sehen. Danach aber verschlechtert sich die Nierenfunktion im Durchschnitt wieder. Nach 24 Monaten ist das schlechte Ausgangsniveau wieder erreicht.
   Kontrolliert man die serologischen hämatologischen Veränderungen, kann im Durchschnitt eine deutliche, im Einzellfall unterschiedliche schnelle, Progredienz im Einklang mit den Veränderungen in der Knochenmarksbiopsie verzeichnet werden. Die Ursachen für das unterschiedliche Verhalten während einer zytostatischen Therapie sind wegen der geringen Fallzahlen statistisch nicht zu ergründen.

Tab. 36 Histomorphometrische und klinische Verlaufsbefunde vor und während Zytostatikatherapie (24 Patienten)



2. Der Beitrag der Myelotomie zur Differentialdiagnose der Plasmozytose

2.1. Vergleich der reaktiven Plasmozytose mit "Myelomfrühstadien"

Um differentialdiagnostisch relevante Merkmale der reaktiven und neoplastischen Plasmozytose zu finden, wurden in den Tabellen die drei folgenden Gruppen miteinander verglichen:

- klinisch gesicherte reaktive Plasmozytosen n = 36
  Diabetes m. n = 3, Autoimmunerkrankungen n = 19, Infektionserkrankungen n = 14
- benigne Gammopathie n = 39
  durch über 5jährige Verlaufsbeobachtungen als gesichert betrachtete Begleitparaproteinämien bei Leberzirrhose n = 9, chron. aggr. Hepatitis n = 4, Lungentuberkulose n = 2 und Gesunden n = 2
- "Myelomfrühstadien" n = 39

Die zuletzt genannte Gruppe wurde aus dem Patientengut der gesicherten multiplen Myelome ausgewählt: die Patienten ohne sicher positiven Befall in der Biopsie, die durch spätere und weitere diagnostische Maßnehmen (Autopsie, multiple Osteolysen im Röntgenbild, fortschreitend ansteigender Paraproteinspiegel) als multiple Myelome erkannt werden konnten. Nicht aufgenommen wurden 11 Patienten der insgesamt 49 Fälle umfassenden Gruppe "ohne sicheren Befall", bei denen auf Grund der klinischen Daten ein fortgeschrittenes Stadium der Krankheit angenommen werden mußte.

2.1.1. Vergleich der zytologischen Merkmale der Plasmozytose

Beim Vergleich der oben geschilderten drei Patientengruppen fiel auf, daß die Plasmazellen der Myelomgruppe in den ein-

zelnen Merkmalen (siehe Tabelle 37) nicht von denen der reaktiven Plasmozytosen oder den Verdachtsmyelomen zu unterscheiden waren:
Unreife und polymorphe Plasmazellformen sowie die Mitoserate waren in der Gruppe der "Frühmyelome" mit 10 % nur unwesentlich gegenüber der Gruppe "reaktive Plasmozytose" erhöht. Hier ließen sich in 8 % der Fälle überwiegend unreife und polymorphe Plasmazellen nachweisen und in der Gruppe "benigne Gammopathie" in 6 % der Fälle überwiegend unreife Plasmazellformen. Andere zytologische Parameter wie Mehrkernigkeit, Nucleolenhäufigkeit, Reife und Menge des Zytoplasmas, Häufigkeit von Einschlußkörperchen im Zytoplasma und Russelkörperchen waren in allen drei Kollektiven gleich häufig. Als verläßlichstes zytologisches Kriterium bezüglich der Differentialdiagnose erscheint die Reifungsdissoziation zwischen Kern und Zytoplasma:
Bei der Gruppe der sicheren neoplastischen Plasmozytosen waren die Zellkerne im Durchschnitt dysproportional groß, chromatinarm, mit auffallenden Nucleolen und fehlender Radspeichenstruktur. Während der Kern häufig einem Plasmoblasten entsprach, zeigte das Zytoplasma den Differenzierungsgrad einer reifen Plasmazelle. Diese Reifungsdissoziation fand sich deutlich häufiger bei den sicher neoplastischen Plasmazellen als bei den sicher reaktiven Plasmozytosen. Typische Plasmazellvorstufen ohne Reifungsdissoziation waren jedoch in allen drei Kollektiven gleich häufig zu finden.
Auch der prozentuale Anteil des Plasmazellinfiltrates stellte keinen diagnostisch verläßlichen Parameter dar:
Im Durchschnitt war der Volumenanteil der Plasmazellen in allen drei Gruppen annähernd gleich. Der Mittelwert betrug bei den "Myelomfrühstadien" 3,7 % und war damit sogar etwas geringer als der der reaktiven Plasmozytose.
Auch die Anzahl der Mastzellen in der Biopsie eignet sich nicht als verläßliches Unterscheidungskriterium zwischen reaktiver und autonomer Plasmazellproliferation. Die Mastzellen waren bei den Vergleichsgruppen gleichermaßen auf das Vierfache der Norm erhöht.

2.1.2. Vergleich der histologischen Merkmale der Plasmozytose

Als zuverlässigstes morphologisches Unterscheidungskriterium zwischen reaktiver und autonomer Plasmazellinfiltration erwies sich das histologische Verteilungsmuster der Plasmozytose in der Knochenmarkbiopsie. Die Schnitte der Patientengruppe "reaktive Plasmozytose" und die der Patientengruppe "benigne Gammopathie" zeigten überwiegend reife Plasmazellen in diffuser und betont perivaskulärer Anordnung. Bei ausgeprägten reaktiven Plasmozytosen (6 %) waren auch diffus im Mark verteilte Grüppchenbildungen zu beobachten. Demgegenüber fand sich bei der Gruppe "Frühmyelom" eine deutlich höhere Quote von Schnitten mit vorwiegend grüppchenförmiger Proliferation (31 %). Bei klinisch fortgeschrittenen Myelomen kommen charakteristische, multiple oder solitäre Plasmazellherde hinzu, die bei der Gruppe "Frühmyelome" nicht anzutreffen waren.
Auch beim Vergleich der drei Kollektive hinsichtlich der Beziehung der Infiltration zu benachbarten Knochenmarksstrukturen läßt sich ein auffallender Unterschied nachweisen. Während diffus in der Myelopoese sich ausbreitende und perikapillär proliferierende Infiltration in nahezu allen Fällen gleich häufig anzutreffen war, war ein Plasmazellwachstum mit betonter Verdichtung im endostalen Bereich nur bei den Fällen mit gesichertem Myelom anzutreffen; nicht dagegen bei den reaktiven Plasmozytosen (s. Tabelle 37).

Wie im Vorausgegangenen gezeigt werden konnte, ist bei der Gruppe der gesicherten Myelome eine teils feinretikuläre teils grobsträhnige Faservermehrung im Markgewebe umso häufiger zu verzeichnen, je größer die Infiltratmenge der Plasmazellen ist. Die Fibrosierung des Markstromas kann jedoch nicht als Differenzierungskriterium zwischen reaktiver und neoplastischer Plasmozytose dienen, da sich bei dem Vergleich der drei Kollektive diesbezüglich keine wesentlichen Unterschiede erkennen ließen (s. Tabelle 37).

Tab. 37 Morphologie der Plasmazellinfiltration im KM bei reaktiver Plasmozytose, Frühstadium des MM und "benigner monoklonaler Gammopathie"

	Reakt. Plasmozytose n = 36	ges. MM "Frühstadium" n = 38	"Gammopathie" n = 39
ZYTOLOGIE			
PLASMAZELLE UND REIFEGRAD			
reif	62 %	65 %	68 %
mäßig reif	30 %	24 %	26 %
unreif	8 %	10 %	6 %
PLASMAZELLE UND ZELLKERN			
häufig Nukleolen	7 %	10 %	11 %
häufig Mitosen	0 %	0 %	0 %
fehlende "Radspeichenstruktur"	7 %	37 %	17 %
PLASMAZELLE UND ZYTOPLASMA			
hoher Zytoplasmaanteil	12 %	19 %	24 %
Polymorphie	13 %	10 %	10 %
häufig Russelkörperchen	4 %	10 %	8 %
HISTOLOGIE			
INFILTRAT UND ANORDNUNG			
einzeln diffus	100 %	100 %	100 %
in Grüppchen	36 %	31 %	9 %
in Herden	0 %	0 %	0 %
INFILTRAT UND LAGEBEZIEHUNG			
diffus	41 %	61 %	48 %
endostal	0 %	27 %	8 %
perikapillär	100 %	92 %	89 %
INFILTRAT UND FASERBILDUNG			
grobsträhnig	0 %	0 %	10 %
feinnetzig	10 %	14 %	16 %
INFILTRAT UND EIWEISSNIEDERSCHLÄGE			
PAS-pos.	21 %	12 %	5 %
PAS-neg.	17 %	38 %	17 %

Tab . 38

	Reaktive Plasmozytose n = 36	ges. MM "Frühstadium" n = 38	"Gammo-pathie"
K L I N I S C H E U N T E R S U C H U N G			
Durchschnittsalter(Jahre)	55,4±13,7	57,8±12,2	58,3±11,7
Geschlecht	61%M;49%F	48%M;51%F	51%M;49%F
Krankheitsdauer (Mon.)	7,5 ± 6,7	15,7±93,7	33,8±41,8
Leber ↑	57 %	12 %	15 %
Leber ↑↑	7 %	4 %	2 %
Milz ↑	0 %	4 %	0 %
Milz ↑↑	0 %	0 %	2 %
Lymphome	46 %	12 %	0 %
Bks ≤ 50 mm/Std.	46 %	47 %	76 %
Bks 50-100 mm/Std.	17 %	20 %	15 %
Bks > 100 mm/Std.	20 %	10 %	0 %
Kreatinin mg %	0,9 ± 0,2	1,2 ± 1,0	1,3 ± 1,9
Kreatinin > 1,7 mg %	0 %	4 %	5 %
Gesamt-Eiweiß g %	7,4 ± 0,8	7,8 ± 1,8	7,3 ± 0,6
Kalzium mval/L	4,8 ± 0,2	4,7 ± 0,6	4,6 ± 3,1
Kalzium > 5,5 mval/L	0 %	2 %	0 %
Differential BB Linksversch.	30 %	27 %	29 %
Diff. BB Plasmazellen	5 %	2 %	0 %
Hb g %	13,3 ± 3,3	13,5 ± 2,3	14,2 ± 2,4
Hb < 10 g %	7 %	8 %	7 %
Leukos T./mm^3	15,8 ± 3,4	5,8 ± 2,3	15,2 ± 5,1
Leukos < 4 T/mm^3	3 %	6 %	7 %
Osteolysen	0 %	15 %	0 %
Osteoporose	21 %	29 %	42 %
gemischt	0 %	8 %	0 %
Normalbefunde	58 %	27 %	51 %
Osteosklerose	0 %	2 %	2 %
H I S T O B I O P S I E			
Infiltrat Vol %	5,0 ± 27,6	3,73 ± 6,3	5,1 ± 5,9
Parenchym Vol %	35,6 ± 12,4	36,8 ± 9,7	40,6 ± 10,8
Fettgewebe Vol %	26,9 ± 13,8	26,5 ± 14,5	26,4 ± 10,7
Zell-/Fettmark-Index	1,32	1,38	1,53
Mastzellen/mm^2Mark	763 ± 942	538 ± 492	392 ± 223
Erythropoese ↓	5 %	12 %	17 %
Granulopoese ↓	4 %	14 %	15 %
Megakaryopoese ↑	7 %	4 %	12 %
Megakaryopoese ↓	0 %	8 %	2 %
Ödem Vol %	6,1 ± 4,6	4,0 ± 3,9	4,4 ± 6,7
Lymphzellinfiltrate	21 %	8 %	5 %
Knochen Vol %	26,1 ± 6,3	23,64 ± 10,9	24,7 ± 7,2
Osteoid Vol %	0,4 ± 0,7	1,58 ± 2,4	2,5 ± 4,8
Spez.Umfang mm^{-1}	1,6 ± 0,4	1,6 ± 0,6	1,8 ± 0,3
Osteoklastenindex %	5,9 ± 5,6	19,9 ± 24,2	18,1 ± 19,6
Periostfribrose	0 %	4 %	10 %

2.1.3. Vergleich der übrigen histobioptischen Daten

Der deutlichste Unterschied zwischen den Fällen mit reaktiver Plasmozytose und den gesicherten Myelomen ohne bzw. wenig Befall läßt sich am Knochenumbau erkennen. Der osteoklastäre Knochenumbau war bei den Myelomfrühstadien mit einem durchschnittlichen Osteoklastenindex von 20 % um das 3- bis 4-fache höher als bei den Fällen mit reaktiver Plasmazellvermehrung, die Spongiosa war demgegenüber nur wenig rarefiziert. Im osteoblastären Knochenumbau zeigten sich keine deutlichen Unterschiede.

Auffallend war, daß in der Gruppe der "Gammo pathien" Erythrozytopoese und Granulozytopoese im Durchschnitt etwas stärker vermindert waren, als bei den gesicherten Myelomfrühstadien. Diese beiden Gruppen unterschieden sich in diesem Punkt von den reaktiven Plasmozytosen, bei denen im Durchschnitt eine Verminderung der Erythrozytopoese in 3 % der Fälle und eine Verminderung der Granulozytopoese in 4 % der Fälle beobachtet wurde (s. Tabelle 38).

Zusammenfassung:

Als zuverlässigstes morphologisches Unterscheidungsmerkmal zwischen "reaktiver" und "autonomer" Vermehrung reifer Plasmazellen stellt sich das histologische Verteilungsmuster in der Knochenmarkbiopsie heraus. In Biopsien mit reaktiver Plasmozytose waren die Plasmazellen betont perikapillär anzutreffen. Demgegenüber fand sich bei der plasmazytischen Form des multiplen Myeloms eine diffuse Ausbreitung mit auffallender Verdichtung im endostalen und perivaskulären Bereich. Je nach Ausdehnung des Infiltrats wurde zusätzlich eine multiple Grüppchen- und Herdbildung bis hin zur totalen Markausfüllung beobachtet.
Die Beobachtung eines vermehrten osteoklastären Knochenumbaus und einer Fibrosierung des Infiltratstromas ist ein

zusätzliches diagnostisches Kriterium für das Vorliegen multiplen Myeloms.
Die Histopathologie erlaubt eine direkte Beurteilung des neoplastischen Plasmazellklons bezüglich seines Wachstumsverhaltens und seiner Ausbreitung. Wie bei allen anderen hämatologischen Neoplasien sind die Zellreife, die Zellatypie und die Mitoserate prognostische Leitkriterien. Das prozentuale Infiltratvolumen und das histologische Proliferationsmuster in der Biopsie spiegeln die Tumormasse, sowie den klinischen und damit den prognostischen Verlauf wider.

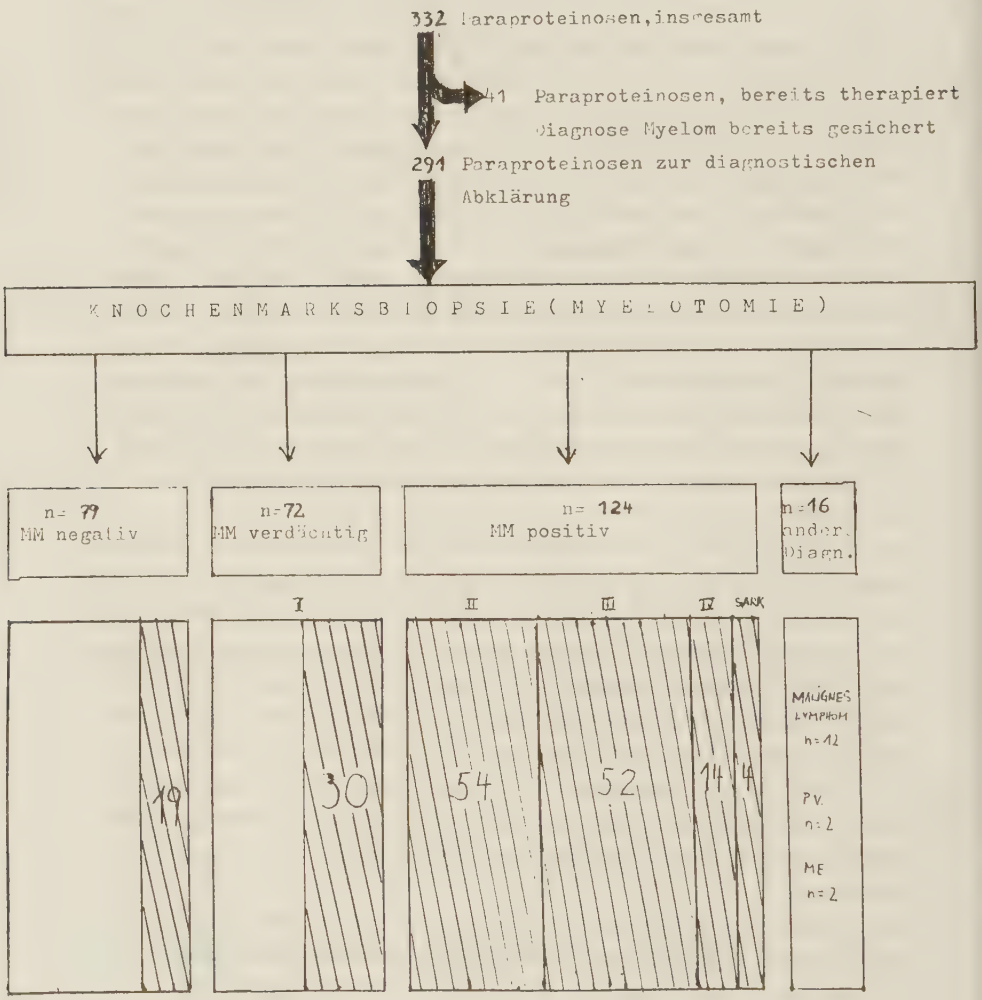
2.2. Histobioptische und klinische Befunde bei der Patientengruppe "monoklonale Paraproteinose"

2.2.1. Knochenmarksbefall und monoklonale Paraproteinose

Zur Abklärung einer durch Immunelektrophorese nachgewiesenen monoklonalen Paraproteinose (ausgeschlossen IgM) wurde bei insgesamt 332 Patienten eine ungezielte Beckenkammbiopsie, die Myelotomie, durchgeführt. 12 Fälle wiesen eine Knochenmarksinfiltration mit lymphoiden Zellen auf, wie sie zwar auch beim Myelom beschrieben wurden, jedoch auch bei Erkrankungen des lymphoplasmoretikulären Systems vorkommen können. Diese Fälle wurden hier bei der Suche nach diagnostischen Merkmalen ausgesondert, weil eine Zuordnung zu den verschiedenen Krankheitsgruppen nur willkürlich hätte erfolgen können. Weitere 4 Fälle konnten durch die Myelotomie als megakaryozytäre Myelose und Polycythämia vera diagnostiziert werden.
In 53 % (n = 165) der verbleibenden 316 Fälle konnte in der Biopsie die Diagnose eines multiplen Myeloms gestellt werden. Weitere 16 % (n = 19) zeigten zwar in der Biopsie keinen Befall, mußten jedoch aufgrund anderer Untersuchungsergebnisse (gezielte Biopsie, Autopsie, progredient steigender Paraproteinspiegel, multiple Osteolysen im Röntgenbild) als sichere Plasmozytome eingestuft werden. Dies mußte auch bei weiteren 10 % (n = 30) geschehen, die in der Myelotomie einen verdächtigen Befall, d.h. eine der Definition des Stadium I der myeloproliferativen Wachstumsform entsprechende Plasmozytose, aufwiesen.
Als vielschichte Gruppe erwiesen sich die Patienten mit klinisch gesichertem Plasmozytom, aber ohne eindeutig positiven Befall in der Knochenmarkbiopsie. Sie setzt sich zusammen aus:

1. herdförmigen Plasmozytomen (n = 11) mit teils extraossärer Lokalisation. Histologisch (gezielte Biopsie und Autopsie z.B. des Sternums, Femurs, der Wirbelkörper) entsprechen

Abklärung monoklonaler Paraproteinosen mittels Myelotomie



PARAPROTEINOSEN n = 316 DURCHSCHNITTSALTER: 58,5 Jahre

	PARAPROTEIN-KLASSEN (Jg) o. Therapie n = 275 m. Therapie n = 41								HISTOBIOPSIEBEFUND					
	G	A	G+A	D	E	nur BJ Ø	Gesamt		NEGATIV	VERD. STAD. I	POSITIV STAD II	POSITIV STADIII	POSITIV STADIV	SARKOM
o.Th. (m.Th.)	n=167 (n=22)	n=65 (n=9)	n=7 (n=0)	n=2 (n=3)	n=1 (n=1)	n=33 (n=6)	n=275 n= 41		n=79 (n=5)	n=72 (n=7)	n=54 (n=10)	n=52 (n=13)	n=14 (n=5)	n=4 n=1)
o.Th. (m.Th.)	n=28 (n= 1)	n=15 (n=1)	n=3 (n=0)	n=0 (n=1)	K.A. (K.A.)	n=11 (n=2)	20 %		17 % (20 %)	21 % (14 %)	17 % (10 %)	26 % (8 %)	18 % (20 %)	25 % (0 %)
o.Th. (m.Th.)	n=24 (n=4)	n=6 (n=1)	n=2 (n=0)	n=2 (n=2)	K.A. (K.A.)	n=10 (n=1)	17 %		17 % (20 %)	11 % (14 %)	32 % (10 %)	12 % (23 %)	18 % (20 %)	0 % (0 %)
o.Th. (m.Th.)	n=32 (n=4)	n=17 (n=1)	n=4 (n=0)	n=1 (n=1)	K.A. (K.A.)	n=33 (n=6)	28 %	GESAMT	25 % (40 %)	25 % (14 %)	35 % (20 %)	43 % (39 %)	50 % (20 %)	25 % (0 %)
HISTOBIOPSIEBEFUND								n = 275 n = 41	27 % (7 %)	26 % (17 %)	20 % (24 %)	21 % (31 %)	5 % (12 %)	2 % (2 %)
o.Th. (m.Th.)	29 % (16 %)	33 % (11 %)	0 % (0 %)	0 % (17 %)	0 % (0 %)	24 % (17 %)	26 %		20 % (50 %)	48 % (20 %)	0 % (0 %)	9 % (0 %)	26 % (80 %)	74 % (20 %)
o.Th. (m.Th.)	28 % (22 %)	25 % (22 %)	43 % (0 %)	50 % (0 %)	0 % (0 %)	15 % (17 %)	25 %		16 % (14 %)	27 % (27 %)	1 % (0 %)	0 % (0 %)	25 % (53 %)	70 % (40 %)
o.Th. (m.Th.)	22 % (27 %)	16 % (33 %)	57 % (0 %)	50 % (0 %)	0 % (0 %)	6 % (17 %)	21 %		21 % (10 %)	21 % (10 %)	0 % (10 %)	0 % (0 %)	32 % (70 %)	66 % (30 %)
o.Th. (m.Th.)	18 % (27 %)	20 % (11 %)	0 % (0 %)	0 % (67 %)	100 % (100 %)	36 % (34 %)	22 %		14 % (19 %)	18 % (31 %)	14 % (14 %)	2 % (8 %)	73 % (16 %)	11 % (23 %)
o.Th. (m.Th.)	4 % (9 %)	5 % (11 %)	0 % (0 %)	0 % (0 %)	0 % (0 %)	12 % (17 %)	6 %		9 % (0 %)	0 % (20 %)	43 % (40 %)	9 % (0 %)	86 % (60 %)	14 % (20 %)
o.Th. (m.Th.	1 % (0 %)	2 % (11 %)	0 % (0 %)	0 % (0 %)	0 % (0 %)	6 % (0 %)	2 %		0 % (0 %)	75 % (0 %)	25 % (0 %)	0 % (0 %)	75 % (100 %)	0 % (0 %)
									BJ-pos. < 1,7 (n=141)	BJ-neg	BJ- pos >1,7 (n=30)	BJ-neg	pos n=119 (n=33)	neg n=149 (n=12)
									NIERENLEISTUNG-KREATININ				RÖNTGEN	

Tab. 40 Knochenmarksbefund und Paraproteinose

sie reifzelligen oder "plasmozellulären Retikulosarkomen" mit invasivem Wachstum.

2. Frühformen eines multiplen Myeloms (n = 38), die eine eindeutige histologische Diagnose noch nicht zuließen, aber durch spätere und weitere diagnostische Maßnahmen (fortschreitender Paraproteinspiegel, positive Autopsie, Osteolysen) als gesicherte Myelome zu betrachten waren.

Bei 32 % (n = 102) der Patienten mit monoklonaler Paraproteinose waren zum Zeitpunkt der Myelotomie und später keine sicheren Zeichen einer malignen Erkrankung nachweisbar. Bei 39 Patienten war der weitere Verlauf über Jahre (durchschnittlich 3 Jahre, maximal 5 Jahre) so gut dokumentiert, daß sie als "benigne Gammopathie" betrachtet werden konnten. Die restlichen 63 Patienten waren nicht weiter einzuordnen, die Verdachtsdiagnose eines multiplen Myeloms konnte nicht weiter erhärtet oder entkräftet werden, da die klinischen Daten nicht in ausreichendem Maße zur Verfügung standen. Die Tabelle 40 zeigt einen Vergleich der Immunglobulinklassen mit der bei der Beckenkammbiopsie gefundenen Plasmazellinfiltration, die nach der Definition vorgenommen wurde, die schon im Vorausgegangenen bei der Stadieneinteilung des gesicherten multiplen Myeloms (ohne Therapie) erarbeitet worden war. Bei den 316 Paraproteinosen mit und ohne Zytostatikatherapie fanden sich 163 Fälle (= 41 %) ohne jeglichen bzw. mit nur verdächtigem Knochenmarksbefall. 21 % wiesen diffus in Grüppchen wachsende, dem Stadium II des gesicherten multiplen Myeloms entsprechende, Plasmazellinfiltration auf. 22 % zeigten eine diffus und in Herden wachsende, überwiegend reifzellige Plasmozytose entsprechend dem Stadium III der gesicherten multiplen Myelome.

Bei 6 % der Fälle fand sich eine totale Markausfüllung mit mehr oder weniger reifen Plasmazellen entsprechend dem Stadium IV des Patientengutes "gesichertes Myelom"; bei 1,6 % die "sarkomatöse" Wachstumsform mit solitären Myelomherden aus überwiegend unreifen Zelltypen.

2.2.2. Paraproteinkrankheit mit Knochenmarksbefall - histologische und klinische Befunde im Vergleich

Bezüglich der prognostischen Wertigkeit des produzierten Paraproteintyps ergaben sich beim Vergleich der IgG und IgA Paraproteinosen keine wesentlichen Unterschiede in der Form des Knochenmarkbefalles. Auffällig war jedoch, daß eine Bence Jones-Proteinproduktion häufiger bei den fortgeschrittenen Stadien anzutreffen war (Taballe 40). Auffallend häufig findet sich in diesen Fällen auch eine Niereninsuffizienz.

Unterteilt man den Knochenmarksbefall in Stadien gemäß der Definition, die schon beim Patientengut der gesicherten Myelome gefunden worden war, und vergleicht man dann damit histologischen Markbefund, Knochenstruktur und entsprechende klinische Befunde (Tabellen 41 bis 43), so läßt sich auch hier eine kontinuierliche Zunahme der markatrophischen Veränderungen und eine Zunahme des osteoklastären Knochenumbaus zeigen. Ebenso sind damit proportional zunehmende, pathologische Veränderungen des Blutbildes, vorallem eine Anämie, zu beobachten. Unter den biochemischen Krankheitszeichen erwies sich die Höhe der BKS als ein zuverlässiger Parameter der in der Biopsie erkennbaren Infiltratmenge. Eine Sturzsenkung über 100 mm in der 1. Stunde ist besonders gehäuft (58 % der Fä le) im Infiltratsionsstadium IV anzutreffen. Mit einer Häufigkeit von 2 % war sie in der Gruppe ohne Knochenmarksbefall in der Biopsie dagegen nur selten nachzuweisen. Der Abfall des Hämoglobinwertes erfolgte stetig mit zunehmender Infiltratmenge, während eine Thrombozytopenie erst bei den Fällen mit stärkster Knochenmarksinfiltration auftrat. Zeichen einer Niereninsuffizienz und einer damit verbundenen Hyperkalzämie sind ebenfalls besonders häufig mit stärkstem Knochenmarksbefall in der Histobiopsie vergesellschaftet. (Vergleiche dazu Tabelle 43, in der die Kreatininwerte als Durchschnittswerte mit Standardabweichung angegeben sind). Ein weiteres klinisches Kriterium, das umso

häufiger zu beobachten ist, je ausgeprägter die histobioptisch nachweisbare Knochenmarksinfiltration ist, ist eine Hepato-Splenomegalie.

Tab. 41 Plasmazellwucherung im Knochenmark und histologischer Markbefund bei Paraproteinose n = 316

	PLASMAZELLWUCHERUNGEN IN DER HISTOBIOPSIE										NORM n=48
	Ø o.Th.n=79 m.Th.n=5		(+) o.Th.n=71 m.Th.n=7		+ o.Th.n=54 m.Th.n=10		++ o.Th.n=56 m.Th.n=14		+++ o.Th.n=14 m.Th.n=5		
HISTOLOGISCHER MARKBEFUND											
Parenchym Vol %	39,0 ± 15,1	29,4 ± 16,4	31,5 ± 12,2	31,0 ± 12,7	29,0 ± 12,3	29,9 ± 12,2	19,5 ± 8,8	22,3 ± 8,3	1,4 ± 2,1	3,0 ± 2,6	55,0 ± 8,0
Fettgewebe Vol %	29,0 ± 12,3	36,1 ± 12,4	29,9 ± 12,5	31,5 ± 13,4	29,7 ± 11,6	31,3 ± 12,4	17,8 ± 12,3	19,4 ± 15,1	1,4 ± 2,1	4,4 ± 6,0	16,1 ± 5,1
Ödem Vol %	5,8 ± 7,7	7,3 ± 7,7	4,5 ± 6,7	4,9 ± 3,6	3,6 ± 3,8	3,9 ± 4,3	6,0 ± 5,1	4,2 ± 3,4	2,1 ± 3,9	2,1 ± 2,8	5,2 ± 2,4
Erythropoese ↓	10 %	20 %	19 %	57 %	57 %	50 %	80 %	73 %	100 %	100 %	0 %
Granulopoese ↓	20 %	80 %	27 %	57 %	52 %	60 %	67 %	80 %	100 %	100 %	0 %
Megakaryopoese ↓	3 %	20 %	1 %	0 %	4 %	10 %	13 %	13 %	0 %	0 %	0 %
Megakaryopoese ↑	13 %	0 %	17 %	43 %	39 %	30 %	58 %	53 %	100 %	100 %	0 %
Mastzellen ↑	20 %	40 %	24 %	14 %	23 %	10 %	24 %	40 %	17 %	25 %	0 %
Lymphozyten ↑	9 %	20 %	9 %	0 %	23 %	0 %	16 %	7 %	17 %	0 %	0 %

Tab. 42 Plasmazellwucherung im Knochenmark und Knochenumbau bei Paraproteinose n = 316

	PLASMAZELLWUCHERUNG IN DER HISTOBIOPSIE											
	Ø o.Th.n=79 m.Th.n=5		(+) o.Th.n=73 m.Th.n=7		+ o.Th.n=54 m.Th.n=10		++ o.Th.n=56 m.Th.n=14		+++ o.Th.n=14 m.Th.n=5		NORM n=48
KNOCHEN- MORPHOMETRIE												
Spongiosa Vol %	24,7 (± 7,8)	26,9 (± 10,5)	22,4 (± 9,8)	22,6 (± 8,7)	22,2 (± 7,5)	22,3 (± 7,5)	19,6 (± 5,8)	20,4 (± 8,0)	16,0 (± 7,1)	18,3 (± 4,3)	24,1 (± 5,7)
Osteoid Vol %	1,1 (± 1,4)	3,3 (± 3,2)	2,8 (± 7,9)	1,1 (± 1,0)	1,6 (± 2,2)	1,3 (± 1,5)	1,7 (± 2,4)	1,0 (± 1,1)	1,0 (± 1,2)	0,9 (± 1,6)	0,3 (± 0,5)
Spez.Umfang mm^{-1}	1,8 (± 0,4)	1,6 (± 0,6)	1,6 (± 0,3)	1,7 (± 0,5)	1,6 (± 0,4)	1,5 (± 0,3)	1,6 (± 0,3)	1,6 (± 0,5)	1,6 (± 0,3)	1,5 (± 0,4)	1,8 (± 0,2)
Osteoklastenindex %	18,6 (± 24,0)	10,0 (± 17,4)	14,6 (± 15,9)	5,8 (± 4,4)	17,1 (± 5,8)	28,0 (± 21,7)	39,2 (± 50,8)	36,9 (±26,8)	46,8 (± 39,0)	39,1 (± 39,7)	4,0 (± 3,3)
Osteoblastenindex mm %	6,6 (± 9,0)	5,3 (± 7,2)	7,3 (± 8,9)	6,8 (± 5,3)	5,4 (± 6,0)	8,7 (± 6,9)	10,1 (± 7,9)	9,8 (±11,7)	9,1 (± 17,9)	9,1 (± 19,0)	5,1 (± 4,5)
Periostfibrose	11 %	2o %	6 %	14 %	11 %	20 %	29 %	26 %	42 %	25 %	0 %

PLASMAZELLWUCHERUNGEN IN DER HISTOBIOPSIE

	Ø o.Th.n=79 m.Th.n=5		(+) o.Th.n=72 m.Th.n=7		+ o.Th.n=54 m.Th.n=10		++ o.Th.n=56 m.Th.n=14		+++ o.Th.n=14 m.Th.n=5	
KLINIK										
Leber ↑	22 %	20 %	17 %	29 %	14 %	60 %	29 %	20 %	42 %	25 %
Leber ↑↑	0 %	0 %	4 %	29 %	11 %	10 %	9 %	13 %	18 %	0 %
Milz ↑	0 %	0 %	4 %	17 %	9 %	10 %	7 %	7 %	17 %	0 %
Milz ↑↑	2 %	0 %	0 %	0 %	2 %	0 %	0 %	0 %	8 %	0 %
Lymphome	11 %	20 %	3 %	0 %	2 %	20 %	8 %	7 %	17 %	0 %
Hb < 10 g %	5 %	40 %	11 %	42 %	7 %	50 %	33 %	47 %	100 %	75 %
Erys < 3,5 MIo/mm^3	9 %	0 %	11 %	42 %	9 %	30 %	44 %	53 %	100 %	75 %
Leukos < 4T/mm^3	15 %	10 %	7 %	57 %	9 %	40 %	24 %	53 %	25 %	50 %
Leukos > 11T/mm^3	2 %	0 %	6 %	14 %	9 %	0 %	7 %	7 %	0 %	0 %
Thrombos < 100T/mm^3	0 %	20 %	0 %	14 %	2 %	30 %	16 %	37 %	33 %	75 %
Diff.BB Li.verschbg.	37 %	40 %	23 %	29 %	23 %	30 %	27 %	33 %	36 %	0 %
Diff.BB Plzellen	2 %	0 %	6 %	0 %	2 %	0 %	11 %	7 %	8 %	25 %
Diff.BB Normobl.	0 %	0 %	1 %	0 %	8 %	0 %	4 %	0 %	33 %	25 %
BKS 1.Std. 50 mm	72 %	40 %	53 %	57 %	43 %	30 %	27 %	30 %	0 %	0 %
BKS 1.Std.50-100	15 %	20 %	20 %	0 %	18 %	20 %	27 %	13 %	8 %	0 %
BKS 1.Std.100 mm	2 %	0 %	10 %	29 %	21 %	30 %	36 %	53 %	58 %	75 %
Ges.Eiweiß g %	6,6 (± 2,2)	6,7 (± 1,5)	7,7 (± 1,2)	7,6 (± 1,1)	7,5 (± 1,1)	8,7 (± 2,2)	9,0 (± 2,0)	8,8 (± 2,4)	9,5 (± 2,1)	8,8 (± 2,3)
Kreatinin mg %	1,7 (± 2,4)	1,1 (± 0,3)	1,1 (± 0,5)	1,0 (± 0,1)	0,9 (± 0,4)	1,2 (± 0,6	1,8 (± 2,4)	1,9 (± 2,9)	4,5 (± 4,2)	3,3 (± 2,7)
Kalzium mval/L	4,3 (± 1,4)	4,6 (± 0,4)	4,5 (± 0,9)	4,7 (± 0,2)	4,7 (± 0,9)	5,0 (± 1,2)	5,1 (± 1,6)	4,5 (± 0,4)	5,2 (± 1,4)	5,9 (± 1,5)
Phosphat mval/L	2,3 (± 0,6)	3,0 (± 0,1)	2,2 (± 0,7)	1,8 (± 1,8)	2,5 (± 0,6)	2,2 (± 0,8)	3,3 (± 1,2)	2,4 (± 0,6)	4,6 (± 1,2)	4,0 (± 0,5)
Alk.Phosphatase U/L	55,0 (± 59,7)	28,2 (± 35,3)	76,5 (± 72,9)	101,3 (± 88,2)	52,8 (± 39,8)	44,8 (± 29,6)	104,8 (± 72,8)	34,4 (± 19,7)	77,7 (± 63,5)	35,6 (± 10,3)

2.2.3. Myelotomie und Ergebnisse der Sternalpunktion

Tab. 44 Myelotomie und Ergebnisse der Sternalpunktion bei Paraproteinosen (n= 316)

	HISTOBIOPSIEBEFUND									
	negativ o.Th.n=79 m.Th.n=5		(+) o.Th.n=72 m.Th.n=7		+ o.Th.n=54 m.Th.n=10		++ o.Th.n=56 m.Th.n=14		+++ o.Th.n=14 m.Th.n=5	
Aspirationsbefund										
uncharakteristisch	7 %	0 %	6 %	0 %	9 %	0 %	4 %	7 %	0 %	0 %
trocken	10 %	0 %	6 %	14 %	9 %	0 %	14 %	14 %	8 %	0 %
verdächtig	13 %	20 %	20 %	28 %	18 %	10 %	7 %	14 %	0 %	0 %
wahrscheinlich	1 %	60 %	14 %	14 %	17 %	30 %	16 %	29 %	36 %	60 %

In 141 Fällen war kurz vor der Beckenkammbiopsie auch eine Sternalpunktion durchgeführt worden. In 29 Fällen (= 20,6 %) war diese Untersuchung ohne Resultat(Punctio sicca). Bei 18 Patienten (= 12,8 %) wurde lediglich eine uncharakteristische Plasmazellvermehrung gefunden. Der Verdacht auf ein Plasmozytom wurde in 30,8 % der Fälle (45 Patienten) geäußert. Die Tabelle 44 gibt die Ergebnisse der Sternalpunktion und der Myelotomie im Vergleich wider.

E. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden folgende Gegenstände untersucht:

1. Der diagnostische Beitrag der Beckenkammbiopsie bei Patienten mit multiplem Myelom
2. Strukturelle Charakteristik der Veränderungen des Markgewebes
3. Strukturelle Charakteristik des Knochengewebes
4. Das klinische Bild des multiplen Myeloms und die Korrelation zu histomorphologischen Veränderungen - Stadieneinteilung (Prognose)
5. Mark- und Knochenveränderungen als Ausdruck der Tumorkrankheit
6. Beitrag der Myelotomie zur Therapiekontrolle des multiplen Myeloms

Zu 1.)
Diagnostik des multiplen Myeloms
Die Diagnose des multiplen Myeloms basiert nach allgemeiner Ansicht (OSSERMAN 1972; FATEH 1974; CHRONIC LEUKEMIA MYELOMA TASK FORCE 1973) auf dem Nachweis klinischer und biochemischer Merkmale (insbesondere osteoporotisch - osteolytische Skelettveränderungen und monoklonales Paraprotein) sowie dem Nachweis von Myelomzellen im Knochenmark. Diesem Nachweis kommt heute ein immer größerer Wert zu, da durch verfeinerte serologische Methoden auch geringste Paraproteinmengen gefunden werden, und dabei nicht die für den Patienten entscheidende Differenzierung zwischen einer Frühform des mult. Myeloms oder einer sogenannten "benignen Gammopathie" vorgenommen werden kann, die nach HÄLLEN (1963) rund 20 mal häufiger auftritt als die Paraproteinämie bei multiplen Myelom. Der morphologische Nachweis von "Myelomzellen" gehört also zu den Hauptkriterien der Diagnose "multiples Myelom". Bei dem Studium bisheriger zytologischer Arbeiten war jedoch festzustellen, daß es keine unbestrittenen Unterscheidungskriterien zwischen neoplastischer und reaktiver Plasmazelle gibt. Auch unsere diesbezüglichen zytologischen Beobachtungen bestätigen diese Ansicht. Mit Hilfe unserer histologischen Untersuchungskriterien jedoch ließ sich bei jedem zweiten Patienten der Untersuchungsgruppe "Paraproteinose" die Diagnose Plasmozytom sichern. Übereinstimmend mit anderen Autoren (SNAPPER et al. 1964; SMETANA 1974; BEGEMANN 1975; GRAHAM 1975) fanden wir in dieser Studie eine Reifungsdissoziation zwischen Kern und Zytoplasma als zuverlässigstes Merkmal der Myelomzelle. Dieses Unterscheidungskriterium zwischen reaktiver und neoplastischer Zelle war jedoch gerade bei den Frühformen des Myeloms nicht zu beobachten. In Übereinstimmung mit den Resultaten anderer Publikationen (OSSERMAN 1959; ROHR 1960; SNAPPER 1964; RAPPAPORT 1969; SNAPPER et al. 1971; AZAR 1972; DRIVSHOLM 1974; CANALE 1974) kamen wir bei dem zytologischen Vergleich von reaktiver und neoplastischer Plasmo-

zytose zu dem Ergebnis, daß zwar unreife Zelltypen gehäuft beim multiplen Myelom anzutreffen sind, daß sie aber letztlich kein brauchbares Unterscheidungsmerkmal darstellen. Überwiegend reifzellige Plasmozytose war mit 68 % die häufigste Untergruppe des mult. Myeloms. Überwiegend unreifzellige Plasmozytose konnte jedoch auch in8 % der Fälle mit gesichert reaktiver Plasmozytose gefunden werden. Ähnliche Ergebnisse publizierten auch CANALE und Mitarbeiter 1974, LINDSTRÖM et al. 1978 und FUDENBERG 1980. Nach unseren Untersuchungen können auch Mehrkernigkeit, Zellatypien, Zytoplasmavakuolen und Russelkörperchen nicht als Unterscheidungskriterien dienen. Immer noch herrscht die allgemeine Ansicht vor (CHRONIC LEUKEMIA MYELOMA TASK FORCE 1973), eine Knochenmarksplasmozytose von mehr als 30 % im Ausstrich sei ein diagnostisches Hauptkriterium des multiplen Myeloms. Nach unseren Ergebnissen erscheint diese quantitativ-zytologische Einteilung fragwürdig. Aufschlußreich sind diesbezüglich auch die Ergebnisse der parallel durchgeführten Sternalpunktion bei 135 Fällen mit Paraproteinose. Daß nur in 44 % der histologisch nachgewiesenen Myelomfälle "Plasmozytomzellen" im Punktat, zum überwiegenden Teil aber eine Punctio sicca oder ein nichtsignifikanter Befund vorhanden waren, zeigt die Überlegenheit der Histobiopsie. Der Wert der Myelotomie wird ferner im Vergleich mit anderen parallel durchgeführten Maßnahmen offenbar. Die Ergebnisse der Röntgendiagnostik zeigen ihre unzulängliche Aussagefähigkeit. Obwohl generell eine gute Korrelation zwischen Röntgenbefund und der histologischen Diagnose des multiplen Myeloms besteht, ist dennoch der Anteil von 33 % unauffälliger Röntgenbefunde bemerkenswert. Auf diese Diskrepanz zwischen histologischem Befund und Röntgenbild wird auch von anderen Autoren (LICHTENSTEIN und JAFFE 1947, HEISER und SCHWARZMANN 1947, OSSERMAN 1971) aufmerksam gemacht. Auch LIU et al. (1967), AZAR (1972) und CANALE et al. (1974) weisen in ihren Veröffentlichungen auf diese Überlegenheit der Histobiopsie hin und zeigen,

daß histologische Kriterien, vorallem herdförmige und flächenhafte Plasmazellinfiltrate entscheidende Unterscheidungskriterien für ein Myelom sind. Ergänzend zu deren Ergebnissen ist nach unseren histobioptischen Untersuchungen hinzuzufügen, daß das zuverlässigste morphologische Merkmal eines multiplen Myeloms die endostal-perivaskuläre Proliferation in Verbindung mit multipler Herdbildung ist, sowie die mit der Tumorzellmasse korrelierende Markatrophie (erkennbar am Fett/Myelopoese - Quotienten) und der osteoklastäre Knochenabbau. Wir konnten auch zeigen, daß auch in den Fällen, in denen kein Infiltrat in der Biopsie zu beobachten war, gesteigerter osteoklastärer Knochenumbau und Markatrophie als Hinweise für ein Myelom zu erkennen sind.

Bezüglich der bevorzugten endostalen Proliferation ergeben sich interessante Parallelen zu Zellwachstumsformen der reifzelligen Myelose. Eine teils feinretikuläre, teils grobsträhnige Faservermehrung kommt gehäuft im Infiltratbereich bei multiplem Myelom vor. Dieses Merkmal ist unserer Meinung nach weniger myelomspezifisch, eher mit dem herdförmigen Verteilungsmuster und einem dabei häufigeren Nachweis von Marködem und Eiweißniederschlägen zu korrelieren.

Für die histologische Diagnose eines multiplen Myeloms sind nach unserer Untersuchung folgende morphologische Parameter von besonderer Bedeutung:

1. Kern-Plasma-Asynchronie der Plasmazelle
2. endostale und/oder multipel herdförmige Proliferation der Plasmazellen
3. gesteigerter, überwiegend osteoklastärer Knochenumbau
4. erniedrigter Myelopoese/Fettmark-Quotient

Unsere Ergebnisse ebenso wie diejenigen anderer Autoren zeigen somit, daß die Histobiopsie des Knochemarks, insbesondere die Myelotomie, in die erste Reihe der diagnosti-

schen Maßnahmen gehört, wenn der Kliniker die Verdachtsdiagnose "multiples Myelom" stellen muß.

Da der morphologische Nachweis des Myelominfiltrates im Knochenmark von entscheidender diagnostischer Bedeutung ist, bevorzugen wir die aussagekräftigere histobioptische Beurteilung und stellen das Diagnoseschema der South-West-Onkology-Group, morphologisch modifiziert, zur Diskussion:

1. Hauptkriterien:
   - Knochenmarksinfiltration vom myeloproliferativen Typ Stadium III und IV oder vom sarkomatösen Typ
   - Paraproteinämie von 3,5 g % IgG bzw. 2 g % IgA oder Bence-Jones-Proteinurie 1 g pro Tag

2. Nebenkriterien:
   - Knochenmarkinfiltration vom myeloproliferativen Typ Stadium I und II
   - solide Plasmazellinfiltration außerhalb des Knochenmarks
   - Paraprotein in niedrigerer Konzentration als oben definiert
   - lytische Knochenveränderungen
   - Antikörpermangelsyndrom

3. Unspezifische klinische Merkmale, die die Diagnose MM unterstützen
   - Anämie
   - Hyperkalzämie
   - Niereninsuffizienz
   - Osteoporose mit Kompressionsfrakturen
   - Hypoalbuminämie

Die Diagnose MM kann als gesichert angesehen werden beim Nachweis von 1 Hauptkriterium und 3 Nebenkriterien.

Zu 2.)
Knochenmarksveränderungen bei multiplem Myelom
Anämie ist eines der häufigsten Symptome bei multiplem Myelom. BEGEMANN (1974) zählt sie - 85 % der Fälle - als vierthäufigstes Symptom auf nach den Knochenveränderungen, BSG-Erhöhung und M-Gradienten in der Elektrophorese. SNAPPER und KAHN (1971), WALDENSTRÖM (1970) und OSSERMAN (1959) betonen, daß die Anämie im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit immer vorhanden sei, und auch in frühen klinischen Stadien in über der Hälfte der Fälle zu beobachten sei. In unserem Patientengut der gesicherten multiplen Myelome fanden sich zum Zeitpunkt der Myelotomie 36 % der Kranken mit einem Hb-Wert kleiner als 10 g %. Als Ursachen der Anämie werden in der Literatur gastrointestinale Blutungen infolge Gerinnungsstörungen, Eisenverlust durch die erkrankte Niere (FATEH-MOGHADAM 1974), nephrogene Reifungsstörung der Erythrozytopoese, sowie Knochenmarksschädigung angegeben.
Wie die Beckenkammbiopsie zeigt, liegt beim multiplen Myelom eine Verminderung der Erythrozytopoese vor, die nicht allein durch mechanische Verdrängung, sondern insbesondere durch eine fettige Degeneration der Myelopoese verursacht wird. So zeigen die MM-Patienten im Durchschnitt trotz des Infiltrationsteils von 27 Vol %, volumetrisch einen höheren Fettanteil (20 Vol %) als Normalpersonen (16 Vol %). Diese Suppression der Myelopoese war unabhängig von nephrogenen und therapeutischen Einflüssen und zeigte eine mit der Infiltratmenge proportional zunehmende Ausprägung. Auch in den Biopsien ohne Befall zeigte sich der gegenüber Normalpersonen erniedrigte Parenchym/Fettmark-Quotient. Es wird deshalb die Existenz - analog zu dem bewiesenen Osteoklasten - stimulierenden Faktor - eines "Myelopoese hemmenden Faktores" vermutet, der von den Myelomzellen produziert wird und deshalb abhängig von der Infiltratmenge ist. Die Bedeutung dieser markatrophischen Veränderungen bei multiplem Myelom als Ursache einer Zytopenie wurde bisher auch im Hinblick auf eine zytostatische Therapie zu wenig beachtet.

Zu 3.)

Knochenveränderungen bei multiplem Myelom

Nach SCHINZ (1952) sind die Skelettläsionen im Röntgenbild beim multiplen Myelom so charakteristisch und häufig, daß man immer an ein Plasmozytom im Knochenmark denken muß, wenn man solche Osteolysen im Röntgenbild entdeckt. Er beschrieb das Myelom als "eine Knochenmarksgeschwulst aus Plasmazellen, welche von innen her den Knochen auskehlt, so daß nur noch die Fassade erhalten bleibt". Die dabei auftretenden Skelettschmerzen werden häufig als Altersosteoporose aufgefaßt, entsprechend behandelt und nicht weiter abgeklärt. RINGE und MERTELSMANN (1977) betonen, daß als Ursache einer sekundären Osteoporose neben gastrointestinalen, endokrinen oder renalen Störungen stets an das multiple Myelom gedacht werden muß. In Übereinstimmung mit Meunier et al. (1977) zeigte sich auch in dieser histomorphologischen Studie beim multiplen Myelom ein ausgeprägter osteoklastischer Knochenabbau in der Histobiopsie. Es konnte gezeigt werden, daß dieser durch die Bestimmung des Osteoklastenindexes quantifizierbare Knochenabbau, einerseits mit zunehmender Infiltratmenge in der Biopsie ansteigt, andererseits aber auch dort deutlich zu erkennen ist, wo sich in der Beckenkammbiopsie kein Infiltratgewebe erkennen läßt. Dieses häufige Auftreten gesteigerten Knochenumbaus weist auf eine systemische Reaktion und auf humorale Faktoren hin. Wir vermuten daher, daß dieser Knochenumbau nicht direkt durch mechanische Verdrängung des Tumorgewebes selbst, sondern eher durch dessen Produkte hervorgerufen wird. MUNDY konnte 1974 einen von Myelomzellen stammenden osteoklasten-stimulierenden Faktor biologisch und chemisch charakterisieren. Daneben ist der osteoblastäre Knochenabbau - im Osteoblastenindex quantifizierbar - bei unseren Myelomfällen ebenfalls deutlich erhöht.

Einige Autoren (TASLIGIAN et al. 1970, SHERWOOD et al. 1970) führen von Tumorzellen produzierte Substanzen mit "parathormonlike-activity" an, die den osteoklastischen und osteoblastischen Knochenumbau stimulieren. 1973 beschrieb FROST ein Zellsystem (Basic multicellular unit of bone remodeling, BMU), das den Knochenumbau steuert, das aus Bindegewebezellen besteht und das je nach Stimulation osteoklastisch oder osteoblastisch proliferiert. Die Abstammung und Beziehung der für den Knochenumbau zuständigen Zellen untereinander ist derzeit noch umstritten. Unsere Befunde schließen nicht aus, daß ein solches Zellsystem auch im ganzen durch Sekrete der Myelomzellen beeinflußt wird, da wir deutlich erhöhten Knochenumbau auch bei Patienten zeigen konnten, die keine Niereninsuffizienzzeichen besaßen und daher wohl an keinem sekundären Hyperparathyreoidismus litten, und da wir gezeigt haben, daß der Knochenumbau auch bei Patienten mit nur verdächtigem oder negativem Knochenmarksbefall in der Biopsie bereits gesteigert ist. Die Frage inwieweit die Knochenumbausteigerung mit dem Lebensalter der Patienten zusammenhängt, ist schwierig zu beantworten. Einerseits waren Fälle beobachtet worden, die vergleichsweise jung waren und nur wenig Umbau zeigten, andererseits zeigten sich auch bei vielen Patienten unter 40 Jahren häufig multiple Skelettläsionen.

Zu 4.)
Klinik des multiplen Myeloms
Übereinstimmend mit anderen Autoren (WALDENSTRÖM 1970, SNAPPER und KAHN 1971, FATEH 1974) war das Durchschnittsalter unserer Myelompatienten 58,5 Jahre. Während nach den meisten Statistiken Männer häufiger befallen waren als Frauen, wobei die Angaben der einzelnen Autoren voneinander abweichen (s. Tabelle 44), fanden wir eine ausgeglichene Geschlechtsverteilung.

Tab. 44

Autoren	Zahl d. Fälle insgesamt	Geschlechtsverhältnis M : F
ATKINSON 1937	496	3 : 1
SNAPPER et al. 1953	96	3 : 2
DRIVSHOLM 1964	100	1 : 1
WALDENSTRÖM 1968	140	3 : 4
FATEH-MOGHADAM 1974	700	4 : 3

Die Angaben über die Erkrankungshäufigkeit unterliegt je nach Autor und Untersuchungsgut großen Schwankungen (Tabelle 45). Früher wurde das multiple Myelom als seltene Erkrankung erachtet, die heute aber dank besserer Nachweismöglichkeiten auch geringster Paraproteinmengen immer häufiger diagnostiziert wird (FATEH 1974). Dagegen stellt ADLER (1977) in seiner pathologisch-anatomischen Studie über Knochentumoren fest, daß das medulläre Plasmozytom von 1957 bis 1970 in seiner Häufigkeit um das fünffache zugenommen habe, und daß die Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten nicht als Erklärung dafür herangezogen werden könne. Unsere Ergebnisse unterstützen die Auffassung FATEH-MOGHADAM'S. So war auch in unserem Patientengut ein Auftreten einer Paraproteinämie der häufigste Grund zur Beckenkammbiopsie. Die Symptome der Kahlerschen Trias mit Knochenschmerz und abnormer Brüchigkeit der Knochen, Kachexie und Proteinurie

Tab. 45

Kollektiv	MM-Häufigkeit	Autoren
Bevölkerung	0,004 %	Waldenström 1970
Patienten der Medizinischen Klinik - Innenstadt der Universität München	1 %	Fateh-Moghadam 1974
Myelotomien der Abteilung Knochenmarksdiagnostik	2,5 %	Bartl 1977
maligne Tumoren	1 %	Kyle 1975
hämatologische Systemerkrankungen	10 %	Kyle 1975
primäre Knochentumoren	10 %	Dominok, Knoch 1977
maligne primäre Knochentumoren	33 %	Dahlin 1957 Adler 1974

- nach unseren Ergebnissen Zeichen des fortgeschrittenen Stadiums des Leidens - waren zum Zeitpunkt der Myelotomie häufig zu beobachten, waren aber nicht führend.

So fanden wir die von SANDKÜHLER (1951) und BEGEMANN (1970) angegebene Häufigkeit typischer Veränderungen von Blutbild, Röntgenbild und klinisch-chemischen Laborparametern erst bei fortgeschrittenen Fällen bestätigt. Zum Zeitpunkt der Myelotomie jedoch waren viel seltener Anämie, Osteolysen, BKS-Beschleunigung über 100 mm/h, Niereninsuffizienz oder Hyperkalzämie anzutreffen.

Zu 5.)
Die Ergebnisse unserer vergleichenden Untersuchungen zwischen klinischem Bild und histomorphologischen Veränderungen des multiplen Myeloms bestätigen die Resultate anderer Autoren, die einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Tumormasse bzw. deren Sekretionsprodukt und den klinischen Krankheitssymptomen fanden (SALMON et al. 1973, ALEXANIAN et al. 1975, DURIE und SALMON 1971, MUNDY et al. 1974), so daß wir unsere, in der Abbildung (9) schematisch dargestellten Vorstellungen zur Pathogenese des MM zur Diskussion stellen wollen. Nach unserer Auffassung wird das klinische Bild des multiplen Myeloms einerseits von der Tumormasse selbst (Einengung der Markhöhle, Verdrängung des Knochengewebes durch die Plasmazellinfiltration) und deren Produkten (Paraproteinmenge, Osteoklasten-stimulierender Faktor, Myelopoiesis depressing-factor) , andererseits sekundär von tumorbedingten Insuffizienzzeichen des Knochenmarkes (Anämie), des Knochens (Osteolysen) und der Niere (Azotämie, Hyperkalzämie) geprägt.

Bevor aber dieses klinische Bild zu beobachten ist, muß nach dem heutigen Erkenntnisstand ein unterschiedlich langer Zeitraum asymptomatisch verlaufender Tumorproliferation vorausgegangen sein (SALMON 1973, FATEH 1974).

Nach zellkinetischen Berechnungen SALMON'S gelingt der Paraproteinnachweis erst bei einer Myelomzellzahl von 10^{10} (ungefähr 10 Gramm), die klinische Diagnose erst bei einer Zellzahl von 10^{11} bis 10^{12} (100 - 1000 Gramm). Viel diskutiert wird dabei die Frage, ob der Beginn der Plasmazellwucherung im Knochenmark diffus oder herdförmig lokalisiert ist.

Unsere klinisch-histobioptischen Verlaufsbeobachtungen decken sich weitgehend mit den Vorstellungen von APITZ (1940), wonach die multiplen Plasmazellherde aus einer diffusen

Abb. 9 Hypothetische Vorstellungen zur Pathogenese des multiplen Myeloms

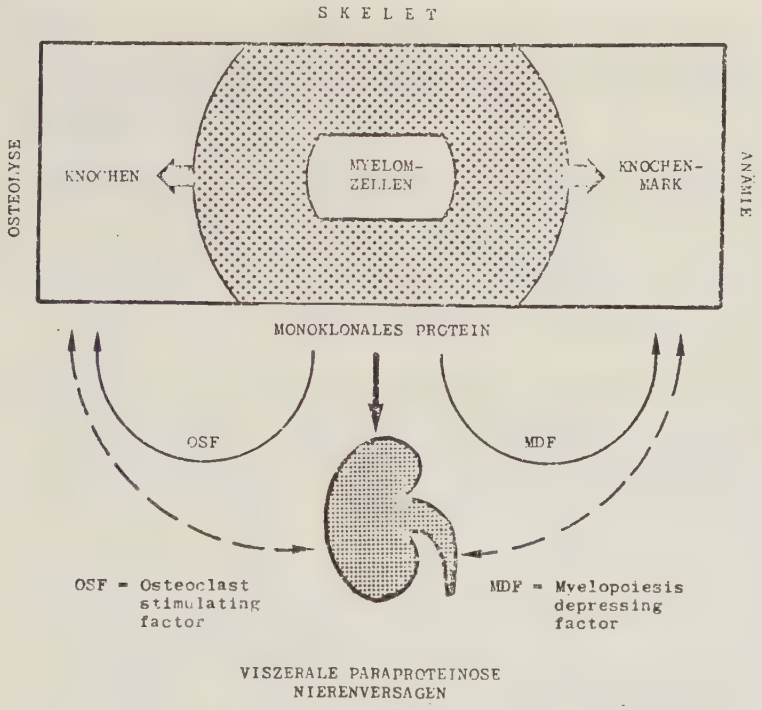
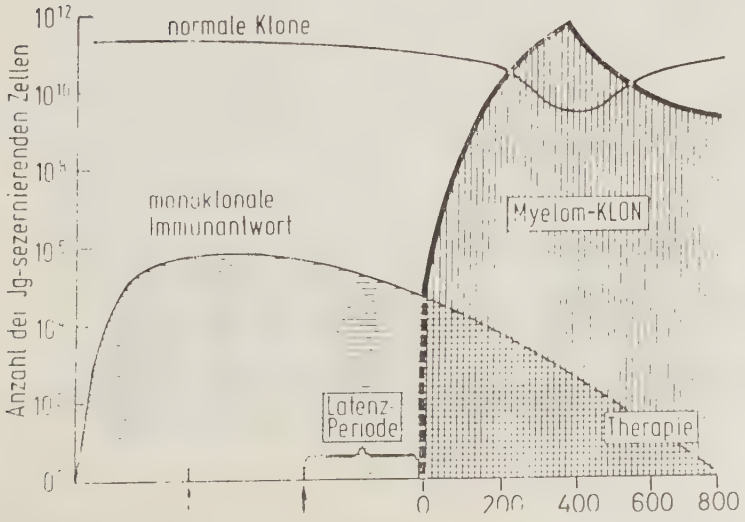


Abb. 10 "Zweistufenhypothese" für die Entstehung des multiplen Myeloms, nach DURIE und SALMON (55a)



Plasmazellproliferation im Knochenmark hervorgegangen sind. Für die Entstehung dieser multiplen Plasmazellherde aus einer diffusen Plasmozytose bringt er folgenden Vergleich: "Wer auf einem feuchten Boden viele Pilze aufschießen sieht, wird sie auch für selbständige Bildungen halten, bis er von dem im Boden versteckten gemeinsamen Wurzelgeflecht erfährt, das sie alle hervorgebracht hat. Ebenso darf die Untersuchung der multiplen Myelome nicht vor der Untersuchung des Bodens haltmachen, auf dem sie entstanden sind."

Unsere Beobachtungen stützen dagegen nicht die Ansicht von BRÜCHER (1966), der eine diffuse Proliferation von Myelomzellen im Knochenmark als ein bereits fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung und einen solitären Herd als Frühmanifestation eines multiplen Myeloms betrachtete.

Durch unsere histobioptischen Beobachtungen werden aus den Erscheinungsformen des multiplen Myeloms eine Reihe von Stadien beschrieben, die in der Beckenkammbiopsie definiert und mit dem jeweiligen klinischen Bild gut korreliert werden können. Unsere Ergebnisse bestätigen daher die Vorstellungen von APITZ (1940) nur teilweise, der den Ausgangspunkt des multiplen Myeloms in einer "kleinsten, umschriebenen Zellwucherung, nicht größer als ein jüngster Krebs" sah, und der vermutete, daß die Generalisation der neoplastischen Plasmazellen über eine hämatogene Aussaat erfolge. Eine für ein Malignom typische herdförmig expansive Ausbreitungsform konnte in unserem Patientengut jedoch nur bei 3 % unserer Myelomfälle beobachtet werden. Wenn man davon ausgeht, daß sich unter den Beckenkammbiopsien, die keinen Befall erkennen ließen, ein guter Teil mit herdförmigem metastasierendem Plasmozytom an anderen Knochenmarksstellen befindet, dann läßt sich eine solche Ausbreitungsform mit einer Häufigkeit von weniger als 10 % der Myelomfälle schätzen. Das histologische Bild dieser Ausbreitungsform entsprach dabei einem plasmazellulären Retikulosarkom bzw.

Immunoblastom. Der überwiegende Anteil der untersuchten multiplen Myelome (über 90 %) war klinisch und histobioptisch am ehesten mit einer myeloproliferativen Erkrankung zu vergleichen:

1. Das Wachstum der Plasmazellinfiltration bleibt lange Zeit auf das blutbildende Knochenmark beschränkt.
2. Histologisch wird eine "myeloproliferative" Wachstumsform mit auffallender Bevorzugung der endostalen und perivaskulären Region, vergleichbar mit der granulozytaren Myelose, beobachtet.
   Ob die hier beschriebene, überwiegend diffuse Ausbreitungsform des Plasmozytoms im Knochenmark im Gegensatz zum herdförmigen Typ durch einen verschiedenartigen Ausbreitungsmechanismus durch Milieufaktoren oder durch die Proliferationseigenschaften der Plasmozytomzellen bestimmt wird, kann durch unsere Untersuchungen ebenso wenig beantwortet werden wie die Frage nach dem Ausgangsort dieser Neoplasie.
3. In diesem Zusammenhang darf allerdings darauf hingewiesen werden, daß zellkinetische Untersuchungen (SALMON 1973) eine langsame Proliferation von Plasmazellen mit einer Generationszeit wie bei myeloischen Zellen zeigen und tierexperimentell und klinisch eine mögliche Differenzierung von pluripotenten Stammzellen sowohl in immunkompetente Lymphozyten als auch in Zellen der drei myeloischen Reihen nachgewiesen wurde (SALMON 1973).
   Für die autonome Proliferation von Plasmazellen kommen nach AZAR (1973) folgende pathogenetische Möglichkeiten in Frage:

   1. Überschießende Reaktion auf ein unbekanntes Antigen oder "Antigenkarzinogen"
   2. Genetischer Defekt der Myelomzellen und/oder deren Vorstufen
   3. Defekte immunologische Überwachung durch andere immunkompetente Zellen (siehe Abbildung 10).

Zu diesen Hypothesen kann mit den hier erhobenen Befunden nicht Stellung genommen werden. Die von uns festgestellte Häufigkeit kleiner Lymphzellinfiltrate könnte einen Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen der unter 3. genannten Möglichkeit abgeben.

Neben den genannten, begrenzten Rückschlüssen auf die Pathogenese ergibt sich aus unseren Befunden der Versuch einer Stadieneinteilung mit prognostischer Bedeutung. Der Vergleich mit allen wichtigen klinischen und prognostisch relevanten Daten spricht für die Brauchbarkeit dieser histologischen Klassifizierung. Von DURIE und SALMON (1973) wurde inzwischen eine klinische Stadieneinteilung vorgeschlagen. Dabei werden die Patienten nach klinischen Parametern in drei Stadien eingeteilt, die, basierend auf großen retrospektiven Analysen, sowohl mit der Myelomzellmasse als auch mit der Überlebenszeit korrelieren. Für eine zukünftige umfassende Stadieneinteilung des MM bietet sich, vergleichbar mit dem diagnostischen Vorgehen bei Morbus Hodgkin und anderen Lymphomgruppen, eine Kombination klinischer und histobioptischer Daten an.

Zu 6.)
Zytostatikatherapie bei multiplem Myelom
Auf die Schwierigkeiten bei der Beurteilung des Therapieerfolges bei multiplem Myelom hat FATEH-MOGHADAM (1974) hingewiesen. Als "Erfolgskriterien" wurden bisher ausschließlich klinische Parameter, wie Besserung des Beschwerdebildes, Normalisierung des Blutbildes, Reduktion des Paraproteins und in prospektiven Studien die Überlebenszeit herangezogen. Aber eine kontrollierende Beobachtung des Rückgangs der Tumorzellen selber und der durch zytostatische Therapie möglichen Knochenmarkssuppression ist mit obigen Untersuchungsmethoden nicht möglich. Nach unseren Ergebnissen empfiehlt es sich, auch bioptische Kriterien hinzuzunehmen, da das histologische Bild gut mit den klinischen Stadien korreliert, auch wenn eine Repräsentation für das gesamte Skelett nur für das multiple Myelom mit diffuser Ausbreitung gegeben ist. Durch die Myelotomie sind zusätzliche Aussagen über den Tumor selbst, seine Größe und - bei Verlaufsbeobachtungen - über seine Wachstumseigenschaften zu erhalten. Eine Therapiekontrolle mit klinischen Parametern, die den Erfolg einer Therapie aus dem Rückgang der Tumorprodukte schließt, scheint der direkten Beobachtung des Tumors unterlegen. Denn hat eine Therapie "Erfolg" gehabt, und ist z.B. die Paraproteinproduktion zurückgegangen, dann ist einer Kalkulation der Tumormenge und damit einer Prognosestellung nach dem von DURIE (1977) angegebenen Verfahren die Berechnungsgrundlage entzogen. Mehrfach durchgeführte Kontrollmyelotomien während der Zytostatikatherapie lassen einerseits Veränderungen und - wie beobachtet - das erneute Anwachsen der Myelomzellen während einer zytostatischen Therapie quantifizieren und vor allem frühzeitig beurteilen.

E. Zusammenfassung

Aus einem Untersuchungsgut von insgesamt 539 Histobiopsien aus dem Beckenkamm (Myelotomien) wurden 235 Knochenmarksproben von Patienten mit klinisch gesicherter Myelomkrankheit und 154 Biopsien von Patienten mit Myelomverdacht mit lichtmikroskopischer Technik quantitativ ausgewertet; die Ergebnisse wurden mit 36 Biopsien von klinisch gesicherten reaktiven Plasmozytosen und mit 48 normalen Biopsien verglichen, die in gleicher Weise untersucht worden waren, sowie mit den klinischen und biochemischen Befunden der Myelom-Fälle. Diagnostisch positive Biopsien fanden sich in 72 % der untersuchten Patienten mit klinisch gesicherter Myelomkrankheit. Die Veränderungen von Mark- und Knochengeweben bei fortschreitender, unbehandelter Myelomkrankheit werden beschrieben.
Bezüglich der Diagnosestellung ergeben sich aus unserer Studie neue, wertvolle Erkenntnisse. Während bei den cytologischen Kriterien in der Literatur kein sicheres Unterscheidungsmerkmal zwischen reaktiver und autonomer Plasmozytose mitgeteilt wird, erwies sich in unserer Studie das histotopographische Proliferationsbild im Knochenmark als zuverlässigstes morphologisches Unterscheidungskriterium. Neben der multiplen Herdbildung im Knochenmark ist nach unserer Auswertung insbesondere die endostale Infiltratverdichtung eine Eigenheit neoplastischer Plasmazellwucherung, beobachtbar schon bei Frühfällen, ehe die Myelopoese infiltriert wird. Als zusätzliche Hilfe für die Erkennung der Frühformen des multiplen Myeloms, bei denen häufig nur eine locker-diffuse Infiltration reifer Plasmazellen vorliegt, können nach unseren Untersuchungen sekundäre Phänomene, wie z.B. eine markatrophische Komponente oder aktivierter osteoklastärer Knochenumbau, dienen.

Die Aussagekraft der Beckenkammbiopsie bei multiplem Myelom beschränkt sich nicht nur auf die Diagnosestellung, vielmehr

ist auch eine Beurteilung des Krankheitsstadiums mit einer prognostischen Aussage möglich. Im Vergleich mit den klinischen Daten ließen sich im Knochenmark vier histologische Stadien des multiplen Myeloms mit "myeloproliferativer" Wachstumsform abgrenzen. In den ersten beiden Stadien lassen sich überwiegend reife Plasmazellen in locker diffuser Anordnung bei mehr oder weniger starker Grüppchenbildung nachweisen. Bereits in diesen Frühstadien ist eine endostale und perivaskuläre Betonung der Plasmazellen festzustellen. Im dritten Stadium fallen neben der diffusen und grüppchenförmigen Verteilung bereits größere Myelomherde mit osteolytischen Skelettveränderungen auf. Im vierten Stadium, einem Spätstadium entsprechend, ist das Knochenmark völlig ausgefüllt von unreiferen, mehr oder weniger polymorphen Plasmazellen. Osteoporotisch-osteolytische Veränderungen mit hohem Osteoklastenindex, teilweise mit ausgeprägter Markfibrose und Geflechtknochenneubildung sind hier besonders auffallend. Die "sarkomatöse" Wachstumsform mit solitären Herden unreifer, polymorpher Plasmazellen entsprach in den klinisch- und histobioptischen Daten teils dem dritten, teils dem vierten Stadium der myeloproliferativen Ausbreitungsform. Prognostisch wichtige Krankheitssymptome wie Anämie, Niereninsuffizienz, Osteolysen, Hyperkalziämie und Erhöhung des Gesamteiweißes nehmen proportional mit den histologisch beschriebenen Stadien zu.

Diese Ergebnisse sprechen für den Ersatz der früher üblichen Knochenmarksaspiration durch die Beckenkammbiopsie in der großflächigen Form der Myelotomie als vorrangige Methode zur morphologischen Plasmozytom-Diagnostik.

G. Literaturverzeichnis

1. Adner, L., G. Wallenius. I. Werner: Macroglobulinemia and myelomatosis. Acta med. scand. 168: 431 - 437 (1960).

2. Abdou, N., N.L. Abdou: Monoclonal Nature of Lymphocytes in Multiple Myeloma. Ann. Intern. Med. 83: 42 - 45 (1975).

3. Adler, C.-P., A. Klümper: Röntgenologische und pathologisch-anatomische Aspekte von Knochentumoren. Radiologe 17: 355 - 392 (1977).

4. Aguayo, H. et al: Multiple Myeloma with neuropathy and sclerotic lesions. J. Neurolog. Neurosurg. Psychiatr. 27: 562 - 566 (1964).

5. Aherne, W. a.: The Differentiation of Myelomatosis fromother Causes of Bone Marrow Plasmacytosis. J. Clin. Pathol. 11: 326 - 329 (1958)

6.a) Alexanian, R., et al.: Melphalan Therapy for Plasma Cell Myeloma. Blood 31: 1 (1968).

6.b) Alexanian, R., Ph. J. Migliore: Normal Immunoglobuline in Multiple Myeloma: Effect of Melphalan Chemotherapy, J. Lab. Clin. Med. 75: 225 (1970).

6.c) Alexanian, R., J. Bonnet et al.: Combination chemotherapy for multiple Myeloma.Cancer 30: 382 - 389 (1972).

6.d) Alexanian, R., S. Balcerak: Remission Maintenance Therapy for Multiple Myeloma. Arch. Intern. Med. 135: 147 - 152 (1975).

6.e) Alexanian, R., S. Balcerak, J.D. Bonnet et al.: Prognostic Factors in Multiple Myeloma. Cancer 36: 1192 - 1201 (1975).

7. Alper, C.A., T. Freeman, J. Waldenström: The metabolism of gamma-globulins in myeloma and allied conditions. J. Clin. Invest. 42: 1858 (1966).

8. Anday, G.J., B. Fishkin, E. P. Gabor: Cytogenetc Studies in Multiple Myeloma. J. Nat. Cancer Inst. 52, 4: 1069 - 1079 (1974).

9. Apitz, K.: Die neuen Anschauungen vom Plasmozytom des Knochenmarks, dem sogenannten Multiplen Myelom. Klin. Wochenschr. 19, 40: 1025 - 1029 (1940).

10. Astaldi, G., F. Wuhrmann, Ch. Wunderly: Untersuchungen über Korrelationen zwischen Proliferationstätigkeit, cytologischem Bild, Para-Dysproteinämie und klinischem Verlauf des Plasmozytoms. Klin. Wochenschr. 32: 139 (1954).

11. Axelsson, U., J. Hällen: A population study on monoclonal gammapathy. Acta med. Scand. 191: 111 (1972).

12.a) Azar, H.A., T. Hill, E.F. Osserman: Malignant lymphoma and lymphatic leucemia associated with myeloma-typ serum proteins. Amer. J. med. 23: 239 (1957).

12.b) Azar, H.A.: Amyloidosis and Plasma Cell Disorders. Ann. Rev. Med. 17: 49 - 62 (1966).

12.c) Azar, H.A.: Diffuse (nonmyelomatous) plasmacytosis with dysproteinemia. Am. J. Clin. Pathol. 50: 302 - 312 (1968).

12.d) Azar, H.A., E.C. Zaino, T.C. Pham and K.Yannopoulos: "Non-secretory" plasma cell myeloma. Observations on 7 cases with electron microscopic studies: Am. J. Clin. Pathol. 58: 618 - 629 (1972).

12.e) Azar, H.A.: Plasma cell myelomatosis and other monoclonal gammopathies. Pathology annual: 1972 edited by SC Sommers, New York, Appleton-Century Crofts, 1972 pp. 1 - 17.

12.f) Azar, H.A.: Multiple Myeloma and related disorders. In Azar, H.A., M. Potter (eds): "Multiple Myeloma and related Disorders". New York, Harper and Row Publishers Inc. (1973).

13. Bachmann, R.: Simultaneous occurence of two immunologically different M-components in serum. Acta med. Scand. 177: 593 (1965)

14. Barth, W.F., J.T. Williams, T.A. Waldmann: Primary amyloidosis: Clinical, immunological and immunoglobulin metabolism studies in fifteen patients. Am. J. Med. 47: 259 - 273 (1969).

15.a) Bartl, R., R. Burkhardt, H. Lengsfeld, D. Huhn: Die Bedeutung der histologischen Knochenmarksbeurteilung bei Morbus Hodgkin. Klin. Wochenschr. 54: 1061 - 1075 (1976).

15.b) Bartl, R., R. Burkhardt, P. Gierster, P. Sandel, A. Fateh-Maghadam: Significance of bone marrow biopsy in the diagnosis of Multiple Myeloma. Vortrag Fourth Meeting Intern. Soc. of Haematology, Europ. and African Div. Istanbul (1977).

15.c) Bartl, R., R. Burkhardt, H. Vondracek, W. Sommerfeld, E. Hagemeister: Rationelle Beckenkamm-Biopsie. Längsteilung der Proben zur Anwendung von mehreren Präparationsverfahren ohne Materialverlust. Klin. Wochenschr. ( ).

16.a) Bayrd, E.D., F. Heck: Multiple Myeloma, a review of 83 proved cases. J. Amer. med. Ass. 133, 147 (1947).

16.b) Bayrd, E.D.: The bone marrow on sternal aspiration in multiple myeloma. Blood 3: 987 (1948).

17. Begemann, H.: Klinische Hämatologie: Georg Thieme Verlag (1975).

18. Berg, G. et al.: Die Beziehungen von Knochenmarksbefund und Bluteiweißbild bei Multiplem Myelom und ihre Bedeutung für die Klinik. Dtsch. Arch. klin. Med. 204: 325 (1957).

19. Bergsagel, D.E., W. Pruzanski: Treatment of Plasma Cell Myeloma with Cytotoxic Agents. Arch. Intern. Med. 135: 172 - 176 (1975).

20. Bek, v.R. et al.: Reaction of the skeleton and bone marrow to malignant tumours of the testis. Comparison and evaluation of strontius (85 SR) test and cytological findings from sternal punctates in 44 patients. Neoplasma 20: 209 - 215 (1973).

21. Bessis, M.C.: Ultrastructure of lymphoid and plasma cells in relation to globulin and antibody formation. Lab. Invest. 10: 6 (1961).

22. Bessler, W.: Die Radiostrontiumszintigraphie beim Plasmozytom. Fortschr. Röntgenstr. 116: 63 (1972).

23. Beyer, G.: Zur Frage der Spontanheilung eines malignen Myeloms. Zbl. Chir. 69: 781 (1942).

24. Beyer, W. et al.: Das Röntgenbild beim Myelom. Strahlentherapie 129: 551 (1966).

25. Binsack, Th.: Knochenmark und Karzinomkrankheit. Inauguraldissertation München (1979).

26. Boecker, W., M. Knedel: Diagnostik und verschiedene Verlaufsformen des Plasmozytoms, Fortschr. Röntgenstr. 76: 764 (1952).

27. Borak, J.: 1942 zitiert nach Dominok VEB Fischer, Jena (1971).

28.a) Braunsteiner, H., K. Fellinger, F. Pakesch: Electromicroscopic investigations from lymph nodes and bone marrow in malignant diseases. Blood 12: 278 (1957).

28.b) Braunsteiner, H., S. Sailer: 1960 zitiert nach Fateh-Moghadam 1974.

29. Brecher, G., Y. Tanaka, R.A. Malmgrem, J.L. Fahey: Morphology and protein synthesis in Multiple Myeloma and Macroglobulinemia. Ann. NY Acad. Sci. 113: 642 (1964).

30.a) Brittinger, G., G. Löffler, E. König: Angeborene nichtsphärocytäre hämolytische Anämie bei familiärem Mangel an DPNH und TPNH abhängiger Gluthationreduktase der Erythrozyten. Klin. Wochenschr. 43: 427 (1965).

30.b) Brittinger, G., E. König: Zur Klinik der Paraproteinämien. Schweiz. Med. Wochenschr. 95: 1584 (1965).

31. Brocher, J.E.: Die Wirbelsäulenleiden und ihre Differentialdiagnose. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1970.

32.a) Brücher, H.: Myelomprobleme. Deut. Med. Wochenschr. 91: 1692 - 1633 (1966).

32.b) Brücher, H.: "Frühstadien des Plasmozytoms". In "Maligne Lymphome und monoklonale Gammopathien". J.F. Lehmann Verlag München (1976).

33. Buonocore, E., A. Solomon, H.E. Kerley: Pseudomyeloma. Radiology 95: 41 - 46 (1970).

34. Bureau, Y., R. Senelar, H. Barriere, B. Bureau, P. Litoux, B. Bray: Macroglobulinemie au cours d'une maladie de Kahler. Presse med. 76: 961 - 964 (1968).

35. Burkett, L.L., M.L. Fields et al.: 1965, zitiert nach Fateh-Moghadam (1974).

36.a) Burkhardt, R.: Die Myelotomie. Eine neue Methode zur routinemäßig kombinierten zytologisch-histologischen Knochenmarksbiopsie. Blut 2: 267 - 276 (1956).

36.b) Burkhardt, R.: Die klinische Histologie der normalen und pathologischen Erythropoese im menschlichen Knochenmark. Folia haemat. Neue Folge, 9,3/4: 353 - 365 (1964).

36.c) Burkhardt, R.: Die mesenchymale Knochenmarksreaktion bei hyperergischen Mesenchymreaktionen. Klin. Wochenschr. 43: 1299 - 1311 (1964).

36.d) Burkhardt, R.: Ein neues Verfahren zur histologischen Präparation von Biopsien aus Knochenmark und Knochen. Blut XIV, 30 (1966).

36.e) Burkhardt, R.: Die Morphologie der normalen und pathologischen Thrombopoese im Knochenmark. Der Thrombozyt : 34 - 43 (1968).

36.f) Burkhardt, R., K. Demmler: Altersveränderungen von Knochenmark und Knochen. Zeitschr. für Gerontologie 5: 263 - 276 (1969).

36.g) Burkhardt, R.: Knochenbiopsie. Internist 11: 351 - 358 (1970).

36.h) Burkhardt, R.: Bone marrow and bone tissue. Color atlas of clinical histopathology. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1971).

36.i) Burkhardt, R., E. Beil: Die diagnostische Aussage der Myelotomie. Klin. Wochenschr. 49: 422 - 426 (1971).

36.k) Burkhardt, R.: Knochenveränderungen bei malignen Lymphomen. in "Maligne Lymphome und monoklonale Gammopathien". J.F. Lehmann Verlag München (1976).

36.l) Burkhardt, R.: Myelogene Osteopathien. in "Handbuch der Inneren Medizin" Bd. VI/I: Klin. Osteologie, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (im Druck).

37. Canale, D.D., R.D. Collins: Use of bone marrow particle sections in the diagnosis of Multiple Myeloma. Amer. J. Clin. Pathol. 61.3: 383 - 392 (1974).

38. Carson, C.P., 1.V. Ackerman, J.D. Maltby: Plasma cell myeloma: a clinical, pathologic and roentgenologic review of 90 cases, Amer. J. clin. Path. 25: 849 - 888 (1955).

39. Charkes, N.D. et al.: Bone Pain in Multiple Myeloma. Arch. Intern. Med. 130: 517 (1972).

40. Chreyssel, C.R., J.M. Fine, P. Morel: Etude biochimique de quelques formes atypiques de dysproteinhemies. Rev. Hemat. 14: 238 (1959).

41. Clark, H., E.E. Muirhead: Plasmocytosis of bone marrow. Arch. Intern. Med. 94: 425 - 432 (1954).

42. Clubb, J.S. et al.: Disappearance of a serum paraprotein after parathyreoidectomy. Arch. Intern. Med. 114: 616 (1964).

43. Coltman, C.A.: Multiple Myeloma without a paraprotein. Arch. Intern. Med. (Chicago) 120: 687 (1967).

44. Commitee of the Chronic: Leukemia Myeloma Task Force, National Cancer Institute: Proposes guidliness for protocol studies. II. Plasma Cell Myeloma. Cancer Chemotherapy Rep. 4: 145 - 158 (1973).

45. Costea, N. et al.: 1967, zitiert nach Fateh-Moghadam 1974.

46. Dahlin, D.C.: Bone Tumors. Charles C. Thomas, Springfield USA (1978).

47. Dammacco, F., J. Waldenström: Bence-Jones proteinuria in benign monoclonal gammopathies. Acta Med. Scand. 184: 403 - 409 (1968).

48. Danon, E., M. Seligmann: Etudes sur les "paraproteinemies" de type gamma et beta-2A sans evidence de myelomes multiples. Abstracts of the Xthe Congress of international Society of Haematology, Stockholm 1964, Absracts D: 11.

49. Dawson, W.B.: Sclerotic repair of myelomatous boney defects following chemotherapy. Clin. Radiol. 19: 323 - 326 (1968).

50. Demmler, K.: Strukturierte Paraproteine in Knochengefäßen bei Plasmozytom, Blut 18: 200 - 203 (1969).

51. Diezel, P.B.: Die pathologische Anatomie der Paraproteinosen. Regensburg Jb. ärztl. Fortb. 9, 132 (1961).

52. Dominok, G., H. Koch: Knochengeschwülste und geschwulstähnliche Knochenerkrankungen. VEB Gustav Fischer Verlag Jena (1977).

53. Drivsholm, A.: Cytometric Studies of Multiple Myeloma Cells. Acta Med. Scand. 176, 1 (1974).

54. Duhamel, G.: Histopathologie de la moelle osseuse. Masson et cie. Paris (1974).

55.a) Durie, B.G.M., S.E. Salmon: A clinical staging system for Multiple Myeloma. Cancer 36: 842 - 854 (1975).

55.b) Durie, B.G.M., S.E. Salmon: Multiple Myeloma, Macroglobulinaemia and Monoclonal Gammopathies. In "recent advances in haematology" Hsg.: A.V. Hoffbrand, M.C. Brain, J. Hirsch Churchill Livingstone (1977).

55.c) Durie, B.G.M., S.E. Salmon et al.: Pretreatment Tumor Mass, Cell Kinetics and Prognosis in Multiple Myeloma. Blood 55: 364 (1980).

56. Effert, S. et al.: Beitrag zum "normoproteinämischen" Plasmozytom. Dtsch. med. Wochenschr. 85: 2022 (1960).

57. Elizade, A., A.S. Josephson, A.N. Morrison: Frequency of M-components in a large serie of hematologic patients. XIII. Intern. Congress of Hematology, München 1970, Abstract volume J.F. Lehmann Verlag München 1970.

58. Engels, E.P.: Bone sclerosis in multiple myeloma. Radiology 75: 242 (1960).

59. Evison, G., K.T. Evans: Bone sclerosis in multiple Myeloma. Brit. J. Radiol. 40, 470: 81 - 89 (1967).

60. Fadem, R.S., J.E. Mc Birnie: Plasmocytosis in diseases other than primary plasmacytic diseases. Blood 5: 191 - 200 (1950).

61. Fagiolo, E.: Plasmocytoma with IgM Paraproteinemia. A Case Report. Acta Haematol. 55: 123 - 128 (1976).

62.a) Fahey, L.L., M.E. Lawrence: Quantitative determination of 6,6S- globulins, $_{2A}$-globulins and $_{1}$-macroglobulins in human serum. J. Immunol. 91: 597 (1963).

62.b) Fahey, J.L., P.P. Carbone et al.: Plasma Cell Myeloma with D-Myeloma Protein (IgD Myeloma). Amer. J. Med. 45: 373 - 380 (1968).

63. Fairly, G.H. et al.: Osteosclerosis in myelomatosis. Case reports. Brit. J. Radiol. 37: 852 - 855 (1964).

64.a) Fateh-Moghadam, A.H. Würz, R.M. Oeser, M. Knedel: Doppelparaproteinämie. Deut. Med. Wochenschr. 93, 36: 1695 - 1702 (1968).

64.b) Fateh-Moghadam, A.: Paraproteinämische Hämoblastosen. Handbuch der Inneren Medizin II, 5 Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York. p. 248 (1974).

64.c) Fateh-Moghadam, A.: Therapie des Plasmozytoms. In "Maligne Lymphome und monoklonale Gammopathien", J.F. Lehmann Verlag München (1976).

65.a) Faranghi, M., E.F. Osserman: 1970, zitiert nach Fateh-Moghadam 1974.

65.b) Faranghi, M., E.F. Osserman: Biology, clinical patterns and treatment of multiple myeloma and related plasma-cell-dyscrasias. Comprehensive immunology. Editors: R.A. Good, S.B. Dya Vol. IV: "The immunopathology of lymphoreticular neoplasmas" Plenum medical book company New York-London (1978).

66. Felder, M. et al.: Zwei Fälle von multiplem Myelom mit Oesteosklerose. Schweiz. med. Wochenschr. 109, 44 (1979).

67. Feldmann, L.D.: Morphology of plasma cells. In: Hematology. Hsg.: W.J. Williams, E. Beutler, A.J. Erslev, R. Wayne Rundles. pp. 771 - 780. Mc Graw-Hill Book Company, New York (1972).

68. Fine, J.M., C. Derycke, et al.: Dysglobulinemies atypiques et dysglobulinemies essentielles. Absracts of Xthe Congress of Int. Society of Haematology, Stockholm 1964 Abstract D 12.

69. Fisher, E.R., Z. Zawadski: Ultrastructural features of plasma cells in patients with paraproteinemias. Amer. J. Clin. Path. 54: 779 (1970).

70. Fishkin, B.G., N. Orloff, L.E. Scaduto, D.T. Borucki, H. Spiegelberg: IgE Multiple Myeloma: A Report of the Third Case. Blood 39: 361 - 367 (1972).

71. Forsmann, O., G. Nilsson: A case of myeloma with flaming plasma cell but no significant M-compound in serum or urine. Acta Med. Scand. 181= 33 (1967).

72. Franken, P. et al.: 1969, zitiert nach Fateh-Moghadam 1974.

73. Fresen, O., U. Kindler: Metabolische Äußerungen und Zytomorphologie des multiplen Plasmozytoms. Dtsch. Med. Wochenschr. 91: 1964 - 1968 (1966).

74. Frost, H.M.: Bone remodeling and its relationship to metabolic bone disease. Ch. C. Thomas Publister. Springfield (1973).

75. Fudenberg, H.H. et al.: Seminars in Hematology 17, 63 (1980).

76. Fülle, H.H., W. Pribilla: Diagnose und Therapie der Plasmazellenleukämie. Dtsch. Med. Wochenschr. 98: 874 - 881 (1973).

77. Gach, J., L. Simar, J. Salmon: Multiple Myeloma without M-type proteinemia. Amer. J. Med. 50: 835 (1971).

78. Galasko, C.S.: Skeletal metastases and mammary cancer. Ann. R. Coll. Surg. Engl. 50: 3 - 28 (1972).

79. Galgano, A.R.: Unusual features of multiple Myeloma. Amer. J. Roentgenol. 74: 304 (1955).

80. Gentilhome, O., M. Cayot, D. Germain: Place de l'immunofluorescence dans l'etude cytologique des gammapathis monoclonales. Lyon Medical 237, 3: 169 - 173 (1977).

81. Gerber, J.: Ergebnisse der Plasmozytomtherapie unter besonderer Berücksichtigung der prognostischen Wertigkeit einiger wichtiger biochemischer Parameter. Inauguraldissertation München (1978).

82. Getaz, M.A. et al.: Osteosclerotic Myeloma with peripheral Neuropathy. S. Afr. Med. J. 48: 1246 (1974).

83. Girard, M. et al.: Sur un cas de myelome multiple sans dysprotidose sanquine in urinaire. Lyon. med. 202: 491 (1959).

84. Graham, R.C., G.M. Bernier: The Bone Marrow in multiple Myeloma. Correlation of Plasma cell Ultrastructure and clinical Stage. Med. 54, 3: 225 - 243 (1975).

85. Grenzmann, M., K.P. Gerhards: Paraproteinämie - ungewöhnliches Frühsymptom eines Retikulosarkoms. Med. Welt 19: 183 (1968).

86. Greul, W.H., H. Huland, H.J. Schäfer: Zur Frage der Langzeittherapie des Plasmozytoms. Dtsch. Med. Wochenschr. 98: 496 - 499 (1973).

87. Griffiths, R.: Marrow Tumors, Handbuch der med. Radiologie, Springerverlag Berlin, Heidelberg, New York (1977).

88.a) di Guglielmo, R.: I Plasmocytomi. Verl. Abruzzini, Rom (1955).

88.b) di Guglielmo, R.: Unusual morphologic and humoral conditions in the field of plasmocytomas and M-Dysproteinemias. Acta Med. Scand. 445: 206 - 211 (1966).

89. Guillan, R.A., R. Rangini, S. Zelman et al.: Multiple Myeloma with hypogammaglobulinemia, Elactronmicroscopic and chromosome studies. Cancer 25: 1187 - 1192 (1970).

90. Hallem, M.A.: Multiple Myeloma: a clinicopathological Study. Brit. J. Cl. Practise 27: 433 (1973).

91.a) Hällen, J.: Frequency of "abnormal" Serum Globulins (M-Components)in the Aged. Acta Med. Scand. 173: 737 (1963).

91.b) Hällen, J.: Discrete gammaglobulin (M-)components in serum: clinical study of 150 subjects without myelomatosis. Acta Med. Scand. 180 suppl. 462: 1 - 96 (1966).

92. Hammack, W.J., C.M. Hugenley et al.: Treatment of Myeloma. Comparison of Melphalan, Chlorambucil and Azathioprine. Arch. Intern. Med. 135: 157 - 162 (1975).

93. Harboe, N.M.G.: Acta haemat. (Basel) 20: 27 (1958) zitiert nach Fateh 1974.

94. Hart, J.S., M.C. Lawrence, S.E. Ritzmann, W.C. Levin: Hyper- and Hypoproteinemias. 1. Hyperproteinemia Correlation of elevated total serum protein values and their responsible globulin fractions with various polyclonal and monoclonal gammopathies. Texas Rep. Biol. Med. 23, 445 (1965).

95.a) Hartwich, G., H. Blaimer, R. Petzoldt: Plasmozytom. Eine klinisch-statistische Übersicht. Med. Klin. 71: 895 - 899 (1976).

95.b) Hartwich, G.: Zur Prognose des Plasmozytoms. Lebensversicherungsmedizin Heft 1 (1978).

96. Heiser, H., R. Schwarzmann: Variations in the roentgen sppearence of the skeletal system in myeloma. Radiology 178 - 191 (1952).

97. Hennig, A.: Kritische Betrachtungen zur Volumen- und Oberflächenmessung in der Mikroskopie. Zeiss-Werkzeitschrift Nr. 30 (1956).

98. Heuchel, G., D. Jorke: 1957, zitiert nach Fateh-Moghadam 1974.

99. Himmelfarb, E., J. Sebes, J. Rabinowitz: Unusual roentgenographic presentations of multiple Myeloma: report of three cases. J. Bone Jt. Surg. 56 A: 1723 - 1728 (1974).

100.a) Hobbs, J.R.: Paraproteins, Proc. roy. Soc. Med. 62: 773 (1969).

100.b) Hobbs, J.R.: Groth rates and responses to treatment in human myelomatosis. Br. J. Hemat. 16: 607 (1969).

101. Hodler, J.: Über das Vorkommen osteoplastischer Knochenveränderungen bei der Kahler'schen Krankheit. Schweiz. Med. Wochenschr. 42: 1065 - 1067 (1958).

102. Huhn, D., R. Burkhardt, M. Eulitz, A. Fateh-Moghadam: Klinische und elektronenmikroskopische Untersuchungen bei Plasmozytom mit ossärer und extraossärer Ausbreitung.

103. Huhnstock, K., J. Meiser, H. Weicker: Biochemische und cytologische Kontrolluntersuchungen bei symptomarmen Paraproteinämien. Kl. Wochenschr. 46 (1968).

104. Humphrey, J.H., J.L. Fahey: The metabolism of normal plasmaproteins and gamma-myeloma-protein in mice bearing plasma-cell tumors. J. Clin. Invest. 40: 1696 - 1705 (1961).

105. Hurlimann, J., E. Martin: Paraproteins sanguines et diversite des etats cliniques d' accompagnement. Praxis 51: 428 (1962).

106. Hyun, B.H. et al.: Reactive Plasmacytic Lesions of the Bone Marrow. Amer. J. Path. 65: 921 - 928 (1976).

107. Imhof, J.W., R.E. Ballieux, N.A. Mul, H. Poen: Monoclonal and biclonal gammopathies. Acta Med. Scand. 445: 102 (1966).

108. Jorke, D., R.A. Kühn: Paramyeloblastenleukämie und Paraproteinämie. Blut 8: 229 (1962).

109. Kabelitz, H.I.: Die Plasmozytomzellen. Pädiatr. Fortbildung Prax. 5: 437 (1966).

110. Kahn, P.: 1969, zitiert nach Fateh-Moghadam 1974.

111. Kanzow, U.: Med. Wochenschr. 46: 1352 (1959) zitiert nach Kyle 1975.

112. Kaplow, L.S., M.S. Burstone: Cytochemical demonstration of acid phosphatase in hemopoietic cells in health and in various hematological disorders using azo dye techniques. J. Histochem. Cytochem. 12: 805 - 811 (1964).

113. Killmann, S.A. et al.: Cell Proliferation in Multiple Myeloma Studied with Tritiated Thymidine in Vivo. Lab. Invest. 11, 10: 845 - 853 (1962.

114. Klinghofer, L., K.G. Borosiczeny: Ein atypisches Plasmozytom. Schweiz. med. Wochenschr. 40: 1193 (1961).

115. Kistner, S., R. Norberg: Simultaneous occurence of two different myeloma proteins. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 17: 321 (1965).

116.a) Klemm, D., H. Schubothe: Serologisches und zytomorphologisches Erscheinungsbild paraproteinämischer Hämoblastosen. 11. Tagg. dtsch. Ges. Hämatol. Innsbruck 1965.

116.b) Klemm, D.: Erscheinungsbild, Klassifizierung und Verlauf paraproteinämischer Erkrankungen. Habilitationsschrift Freiburg (1965).

117. Klima, R., Rettenbacher-Däubner, H. Rieder: Myelomähnliche Paraproteinämie bei Osteomyelosklerose, Wien. Z. Inn. Med. 43: 189 (1962).

118.a) Knedel, M., A. Fateh-Moghadam: Über benigne Verlaufsformen von G-Paraproteinämie. Arch. klin. Med. 214: 311 (1968).

118.b) Knedel, M., A. Fateh-Moghadam, H. Edel, R. Bartl, D. Neumeier: Multiples Myelom mit monoklonaler IgE-Gammopathie, Dtsch.-Med. Wochenschr. 101: 496 - 499 (1976).

119. Koch, D., U. Kindler: Über eine "inkonstante, atypische Paraproteinämie" Dtsch. med. Wochenschr. 92: 838 (1967).

120. Kohler, M.L., A. Laur: Osteosklerose bei Plasmozytom. Bericht über einen Fall. Fortschr. Röntgenstr. 72: 714 (1949 + 50).

121. Kohn, J.: Electrophoretic and Immunulogical Studies of Some Body Fluids in Normal and Pathological Conditions and a Preluminary Communication on the Separation of Proteins of the Fluids. Proc. VIII: the Coll. Bruges 1959 p. 67 Eds.: Peters Elservier Publ. Co., Amsterdam 1960.

122. v. Kopperfels, R.: Klinische Erfahrungen mit dem multiplen Myelom unter besonderer Berücksichtigung der Röntgendiagnostik und Strahlentherapie. 142: 3 (1971).

123. Krainin, Ph.: Multiple Myeloma with new Bone Formation. Arch. intern. Med. 84: 976 - 982 (1947).

124. Krauss, St., J.E. Sokal: Paraproteinemia in the lymphomas. Amer. J. Med. 40: 400 (1966).

125. Kronseder, A.: Das Verhalten der Megakaryozyten im menschlichen Knochenmark unter normalen und pathologischen Bedingungen. Inauguraldissertation, München 1973.

126. Kubota, C., S.O. Schwartz, F.W. Putnam: Multiple Myeloma: Correlation of the Clinical, the Marrow and Electrophoretic Findings. Acta haemat. 16: 105 - 116 (1956).

127.a) Kyle, R.A., P.P. Carbone, J.J. Lynch et al.: Evaluation of trypthophan mustard (NSC-62403) in the patients with plasmocytic myeloma. Cancer Res. 27, 510 (1967).

127.b) Kyle, R.A.: Multiple Myeloma. Review of 869 Cases, Mayo Clin. Proc. 50: 29 - 40 (1975).

127.c) Kyle, R.A.: Multiple Myeloma and Acute Leukemia Associated with Alkylating Agents. Arch. Inetrn. Med. 135: 185 - 191 (1975).

127.d) Kyle, R.A., L.R. Elveback: Managment and Prognosis of Multiple Myeloma. Mayo Clin. Proc. 51: 751 (1976).

127.e) Kyle, R.A., E.D. Bayrd: Multiple Myeloma and related plasma cell disorders. Charles Thomas Springfield USA 1976.

128. Laird, A.K.: Dynamics of tumor growth. Brit. J. Cancer 18: 490 (1964).

129. Lamerz, R., A. Fateh-Moghadam, M. Knedel, D. Mensing: Über das Bence-Jones-Plasmozytom. Münch. Med. Wochenschr. 42: 2427 - 2437 (1968).

130. Laurell, C.B.: The diagnostic significance of immunoglobulin M-components in clinical work. Scand. J. clin. Lab. Invest. 22: 83 (1968).

131. Leif, E. et al.: "Non-secretory" Plasma Cell Dysrasia with Normal Serum Immunoglobulins. Acta Med. Scand. 204: 437 (1978).

132. Lejune, F., E. Gerard-Heftleis, P. Henon et al.: Etude de l'activite ATPasique des plasmocytes de la moelle osseuse et de son interet pour le diagnostic de myelome. Pathol. Biol. (Paris) 20: 486 - 491 (1972).

133. Lennert, K.: Zur Praxis der pathologisch-anatomischen Knochenmarksuntersuchung, Frankf. Z. Pathol. 63: 267 - 299 (1952).

134. v. Lessen, H., K. Gelissen: Plasmacelluräre Retikulose und Osteosklerose. Z. Krebsforsch. Klin. Onkol. 64: 200 - 207 (1961).

135. Ley. H.: Eiweißuntersuchungen und klinische Beobachtungen bei Plasmozytomerkrankungen. Z. klin. Med. 151: 367 (1954).

136. Lichtenstein, L., H.L. Jaffe: Multiple Myeloma: Survey based on 35 Cases 18 of which came to Autopsy. Arch. Path. 44: 207 - 246 (1947).

137. Lindquist, K.J.: Paraproteinemia in a child with leukemia. Blood 35, 213 (1970).

138. Liu, C.T., M.B. Dahlke: Bone marrow findings of reaktive plasmacytosis. Am. J. Clin. Pathol. 48: 546 - 551 (1967).

139. Löffler, H., A. Knopp, H.-J. Krecke: Plasmozytome "ohne Paraprotein". Dtsch. Med. Wochenschr. 92,8 (1967).

140. Lowbeer, L.: Occurrence of osteosklerosis in multiple Myeloma. Lab. Med. 396 - 397 (1969).

141.a) Märki, H.H., F. Wuhrmann: Rudimentäre Paraproteinämie. Frühform des multiplen Myeloms? Schweiz. Med. Wochenschr. 93: 1381 (1963).

141.b) Märki, H.H., R. Siegenthaler: Zur Bedeutung und Frequenz der rudimentären Paraproteinämie. Ber. a.d. Kantonspit. Winterthur Nr. 25 (1965).

141.c) Märki, H.H., F. Wuhrmann: Häufigkeit und klinische Bedeutung der Paraproteinämie. Klin. Wochenschr. 43: 85 - 90 (1965).

142.a) Maldonado, L.E., E.D. Bayrd, A.L. Brown: The Flaming Cell in Multiple Myeloma. A light and Electron Microscopy Study. Amer. J. Clin. Pathol. 44, 6 (1965).

142.b) Maldonado, J.E., A.L. Brown, E. Bayrd, G.L. Pease: Ultrastructure of the myeloma cell. Cancer 19: 1613 (1966).

143. Mangalic, A.: Osteosclerotic myeloma and peripheral neuropathy. Cancer 28: 1040 - 1045 (1971).

144. Mc Culloch, E.A., J.E. Till: Sremcells in normal early haemapoiesis and certain clonal haemapathies. In "Recent Advances in Haematology" Nummer 2. Hsg.: A.V. Hoffbrand, M.C. Brain, J. Hirsch. Churchill Livingstone (1977).

145.a) Mc Kenzie, M., T. Paglieroni: Plasma cell antigens in human multiple myeloma. J. Lab. Clin. Med. 89, 5: 1009 - 1017 (1977).

145.b) Mc Kenzie, M., T. Paglieroni: Multiple Myeloma: An immunologic profile I. peripheral blood studies. J. Immunol. 118, 5: 1864 - 1871 (1977).

146. Martin, N.H.: The Incidence of myelomatosis. Lancet I, 237 (1961).

147. Mathews, J.W., C.A. Olivier: Osteoplastic Multiple Myeloma. Southern Med. J. 67, 3 (1974).

148. Meiser, J., K. Huhnstock: Atypische Paraproteinosen. Vhdlg. dtsch. Ges. innere Med. 73: 821

149. Mellstedt, H.: Acta med. Scand. 202: 5 (1977), zitiert nach Meusers 1979.

150. Merz, W.A., R.K. Schenk: Quantitative structural analysis of human cancellous bone. Acta anat. 75: 54 (1970).

151. Meszaros, W.T.: The many facets of Multiple Myeloma. In "Seminars in Roentgenology" Grenne and Stratton, Inc. 1964.

152. Meunier, P., C. Edouard et al.: Rentissement sur le tissu osseux de la proloferation plasmocytaire myelomateuse. Lyon Medical 237: 187 - 192 (1977).

153. Meusers, D., E. König, G. Brittinger: Zur Prognose des Plasmozytoms. Verhdlg. Dtsch. Ges. Inn. Med. 85: 762 (1979).

154. Meyns, B.: Die benignen Verlaufsformen der GAMMA-G-Paraproteinämien. Inaugural-Dissertation an der LMU München 1968.

155. Michels, H.A.: The Plasma cell: A critical review of its morphogenesis, function and developmental cacacity under normal and under abnormal conditions. Arch. Pathol. 11: 775 - 793 (1931).

157. Miura, A.M., A. Suzuki, S. Ondera, S. Sakamoto, C. Suzuki, A. Shibata: Fine Structural Localization of Acid Phosphatase Activity in Myeloma Cells, Tohoku J. Exp. Med. 96: 399 - 403 (1968).

158.a) Morell, A., W. Mosimann, F. Skvaril, S. Barandun: Immunfluorenszenzoptische Untersuchungen zur Unterscheidung monoklonaler und polyklonaler Vermehrungen Immunglobulin produzierender Zellen im Knochenmark, Schweiz. Med. Wochenschr. 104,39 (1974).

158.b) Morell, A., F. Skvaril, G. Spengler, S. Barandun: Unterscheidung benigner und maligner monoklonaler Gammopathien aufgrund von Knochenmark- und Serumuntersuchungen, Schweiz. Med. Wochenschr. 107: 1463 (1977).

158.c) Morell, A., F. Skvaril et al.: Differenciation between benign and malignant monoclonal gammopathies by discriminant serum and bone marrow parameters. Acta haematol. 60: 129 - 136 (1978).

159. Moore, D.F.: 1970, zitiert nach Fateh-Moghadam 1974.

160. Mundy, G.R., L.G. Raisz, R.A. Cooper et al.: Evidence for the secretion of on osteoclast stimulating factor in myeloma, N. Engl. J. Med. 291: 1041 - 1046 (1974).

161. Murray, R.O., H.G. Jakobson: The radiology of skeletal disorders. Exercises in Diagnosis Vol IV: 2019, Churchill Livingstone, London 1977.

162. Nilsson, K., D. Killander, J. Killander, H. Mellstedt: Short term tissue culture of two Non-secretory human myelomas. Am morphological and functional study. Scand. J. Immunol. 5: 819 - 828 (1976).

163. Norden, A. et al.: 1961, zitiert nach Fateh-Moghadam 1974.

164.a) Norgaard, O.: Rechrches sur l' evolution preclinique du myelom multiple. Acta med. Scand. 176 (1974).

164.b) Norgaard, O.: Three cases of Multiple Myeloma in which the preclinical asymptomatic Phases persisted throughout 15 to 24 Years. Brit. J. Cancer 25: 417 (1971).

165. Oberdorfer, A., K. Schnauffer, H.-J. Lange, A. Neiss: Zur Verteilung von Paraproteinämien nach Geschlecht und Alter der Patienten, Paraprotein-Klassen, Subklassen und -Leichtketten-Typen. Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 11: 51 - 69 (1973).

166. Obrecht, J.P.: Ergebnisse der Plasmozytomtherapie der ALGB, in "maligne Lymphome und monoklonale Gammopathien". Hrsg. Löffler H. Lehmannsverlag München (1976).

167. Odelberg-Johnson, O.: Osteosclerotic changes in myelomatosis, Report of a case. Acta radiol. (Stockh.) 52: 139 (1959).

168. Olhagen, B. et al.: 1955 und 1949, zitiert nach Fateh-Moghadam 1974.

169. Ogawa, M., S. Kochawa et al.: Clinical aspects of IgE Myeloma. N. Engl. J. Med. 281: 1217 - 1220 (1969).

170. Ohnhaus, E.: Aggressive Hepatitis mit monoklonaler Gammopathie und IgA-Defekt. Dtsch. Med. Wochenschr. 95: 2062 (1970).

171.a) Osserman, E.F., D.D. Lowlor: Abnormal serum and urine proteins in thirty five cases of multiple myeloma, as studied by filter paper electrophoresis. Amer. J. Med. 18: 462 (1955).

171.b) Osserman, E.F.: Natural History of multiple myeloma before radiological evidence of disease. Radiology 71: 157 (1958).

171.c) Osserman, E.F.: Plasma cell myeloma II. Clinical aspects. New Engl. J. Med. 261: 1006 (1959).

171.d) Osserman, E.F., K. Takatsuki: Plasma cell myeloma: gamma globulin synthesis and structure. A review of biochemical and clinical data with the description of an newly recognized and related syndrome "H -chain (franclin's) disease. Medicine 42: 357 - 384 (1963).

171.e) Osserman, E.F.: Plasma cell dyscrasias. In Cecil Loeb Textbook of Medicine p. 1575, W.B. Sounders Co., Philadelphia (1971).

171.f) Osserman, E.F., Takashi Isobe: Plasma cell dyscrasias - general considerations. In: Hematology. Hsg. W.I. Williams, S. 950 - 968. Mc Graw-Hili Book Company. New York (1972).

172. Owen, J., W.R. Pitney, J.F. O'Dea: "Myeloma" serum electrophoretic patterns in conditions other than myelomatosis. J. Clin. Path. 12: 344 (1959).

173. Patterson, R. et al.: 1970, zitiert nach Fateh-Moghadam 1974.

174. Paraskevas, F., I. Heremans, J. Waldenström: Cytology and electrophoretic patterns in Gamma A (Beta A) myeloma. Acta Med. Scand. 170: 575 - 589 (1961).

175. Petch, M.C.: Opaque bones, Proc. roy. Soc. Med. 64: 393 (1971).

176. Porter, F.: 1961, zitiert nach Fateh-Moghadam 1974.

177. Pignataro, L., G. Bolognesi, G. Marinoni, O. Rizza: Presenza di macroglobulina pathologica e fisiologica in uns caso di plasmocitoma. Boll. Soc. ital. Biol. sper. 28: 228 - 230 (1962).

178. Poulik, M.D.: "Myeloma protein" in a patient with monocytic leukemia. Blood 33: 746 (1969).

179. Polli, E.: 1970, zitiert nach Fateh-Moghadam 1974.

180.a) Radl, J., Masopust: Idiopathische Paraproteinämie. Schweiz. Med. Wochenschr. 94: 961 (1964).

180.b) Radl, J., L. Chott, D. Ricaova: Ein Fall von Myelom und Bildung zweier in antigener Hinsicht unterschiedlicher Paraproteine. Klin. Wochenschr. 44: 1117 (1966).

181. Rappaport, H.: Proliferative diseases with dysproteinemia, Tumors of the Hematopoietic System. Section III, Fascicle 8. Washington, D.C., A.F.I.P. (1969).

182. Rau, R.: Paraproteinämie und Antikörpermangelsyndrom bei chron. lymphatischer Leukämie. Med. Welt. (Stuttg.) 19: 801 (1968).

183. Ravault, P.P. et al.: 1959, zitiert nach Fateh-Moghadam 1974.

184. Rayneud, R., M. Brochier, P. Grigieur, A. Tadei: Sur un cas associant la maladie de Kahler et macroglobulinemie. Sang. 30: 822 - 830 (1959).

185. Reiter, W.: Das Vorkommen und die Bedeutung der Gewebsmastzellen im menschlichen Knochenmark. Inaugural-Dissertation, München (1973).

186. Ringe, J.D., R. Mertelsmann: Fehldiagnose "Osteoporose" beim diffusen Plasmozytom. Dtsch. Med. Wochenschr. 102: 928 - 931 (1977).

187. Ritzmann, St. E. et al.: 1962 und 1966, zitiert nach Fateh-Moghadam 1974.

188.a) Riva, G.: Das Serumeissbild. H. Huber-Verlag Bern, Stuttgart (1957 und 1960)

188.b) Riva, G.: Idiopathische und Begleitparaproteinämien. Helv. Med. Acta 415: 285 (1964).

189. River, G.L., D.A. Tewksbury, H.H. Fudenberg: "Non-secretory" Multiple Myeloma. Blood 40, 2 (1972).

190. Rivers, S.L., M.E. Patno: Cyclophonsphamide or melphalan in treatment of plasma cell myeloma. JAMA 207: 1328 (1969).

191. Roberts, M.: Solitary sclerosing plasma-cell myeloma of the spine. J. Neurosurg. 40 (1974).

192. Rodriguez. A.R., C.L. Lutcher, F.W. Colemann: Osteosclerotic Myeloma. J. Amer. Med. Ass. 236: 16 (1976).

193. Rohr, K.: Das menschliche Knochenmark. G. Thieme-Verlag, Stuttgart (1960).

194. Rousseau, R.: Osteosclerotic myeloma with polyneuropathy and extopic secretion of calcitonin. Europ. J. Cancer 14: 133 - 140 (1978).

195. Rudders, A.R., V. Yakuis, P. Heller: Double Myeloma. Production of both IgG type lambda and IgA type lambda myeloma proteins by a single plasma cell line. Amer. J. Med. 55: 215 - 221 (1973).

196. Rundles, R.W.: 1954, zitiert nach Fateh-Moghadam 1974.

197. Rypins, M.A.: 1933, zitiert nach Griffiths 1977.

198. Sachs, L.: Statistische Auswertungsmethoden. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1969).

199.a) Salmon, S.E.: Immunglobulin synthesis and tumour kinetics of multiple Myeloma. Sem. Hematol. 10: 135 - 147 (1973).

199.b) Salmon, S.E., M. Seligmann: B-Cell Neoplasia in man Lancet 23: 1230 - 1239 (1974).

199.c) Salmon, S.E., B.G.M. Durie: Uinical staging and New Therapeutie Approaches in Multiple Myeloma. In Recent Advances in Cancer Research. Fd. G. Mathe, M. Seligmann, M. Tubjana, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York p. 12 - 20 (1978).

200. Sandkühler, St.: Das heutige Bild des Plasmozytoms. Dtsch. Med. Wochenschr. 76: 168 (1951).

201. Sauer, R., Hartwich H., R. Friedrich: zur Diagnostik klinisch okkulter Skelettmetastasen bei Therapiebeginn des Mammakarzinoms. Schweiz. med. Wochenschr. 104: 1942 - 1946 (1974).

202. Scheurlen, P.G.: Atypische Gamma-Globuline bei nicht hämatologischen Erkrankungen. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 69: 451 (1963).

203. Schneider, W., Ch. Fröhlich: Zur Frage der sogenannten benignen Paraproteinämien. Med. Welt (Stuttg.) 22: 1762 (1971).

204.a) Schinz, H.R., W.E. Baensch, E. Friedl, E. Uehlinger: Lehrbuch der Röntgendiagnostik. Band 1 Skelett, Thieme-Verlag (1952).

204.b) Schinz, H.R. et al.: Lehrbuch der Röntgendiagnostik Vol. VII: 287 Georg Thieme-Verlag Stuttgart (1979).

205. Schmidt, F.W., E. Wildhirt: Hyperproteinämie und ähnliche Serumeiweißbilder bei der Leberzirrhose. Klin. Wochenschr. 35: 1139 (1957).

206. Schobel, B., F. Wewelka: Temporäre, "kryptogenetische" Paraproteinämie. Schweiz. med. Wochenschr. 95: 1301 (1965).

207. Seligmann, M.: Myelom-type immunoglobulins without evidence of myeloma. XI. Congress Int. Soc. Haemat. Sidney 1966.

208. Serret, H., C. Jaffiol: 1958, zitiert nach Fateh-Moghadam 1974.

209. Sharnoff, J.G., H. Belsky, J. Melton: Plasma cell leukaemia or multiple myeloma with osteosclerosis. Amer. J. Med. 17: 582 (1954).

210. Sherwood, L.M., G.P. Mayer et al.: The relative importance of calcium and phosphate in the secretion of parathyreoid hormone, 1967, zitiert nach Binsack 1979.

211. Shulman, G., K. Stevens., D.B. Bernard et al.: Multiple Myeloma. Part I. Clinical. bochemical and immunochemical aspects. S. Afr. Med. J. 48: 1023 - 1026 (1974).

212. Smetana, K., F. Gyorkey, P. Gyorkey, H. Busch: Ultrastructural Studies on Human Myeloma Plasmacytes. Cancer Res. 33: 2300 - 2309 (1973).

213. Smith, E.W.: Non-myelomatous Paraproteinemia. Clin. Res. Proc. 5: 158 (1957).

214.a) Snapper, I., L.B. Turner, H.L. Moskovitz: Multiple Myeloma. Grune and Stratton, New York (1953).

214.b) Snapper, I., A.I. Kahn: Multiple Myeloma. Seminars Hemat. 1: 87 (1964).

214.c) Snapper, I., A.I. Kahn: Myelomatosis: Fundamentals and Clinical Features. University Park Press, Baltimore, 1971, pp. 10 - 25, 67 - 81.

215. Solomon, A., L. Fahey: Bence Jones Proteinemia. Amer. J. Med. 37: 206 (1964).

216.a) Sonntag, R.W.: Richtlinien zurheutigen Therapie des multiplen Myeloms. Schweiz. Med. Wochenschr. 103: 1324 - 1329 (1973).

216.b) Sonntag, R.W.: Therapie des Myeloms. Deut. Med. Wochenschr. 102: 1289 - 1291 (1977).

217.a) Sorenson, G.D.: Electron microscopic observations of viral particles within myeloma cells of man. Exp. Cell. Res. 25: 219 (1961).

217.b) Sorenson, G.D.: Electron Microscopic Observations of Bence Marrow from Patients with Multiple Myeloms. Lab. Invest. 13, 3 (1964).

218. Spengler, G.A.: Paraproteinämie bei chron. Lymphadenose. Helv. med. Acta 27: 716 (1960).

219. Spjut, H.J., H.D. Dorfman, R.E. Fechner, L.V. Ackermann: Tumors of bone and cartilago. Washington, D.C.: Armed Forces Inst. of Pathology (1971).

220. Stavem, P., SS. Froland, H.F. Haugen, A. Lislerud: Non-secretory myelomatosis without intracellular Immunglobin. Immunofluorescent and ultra-microscopie studies. Scand. J. Haematol. 17: 89 - 95 (1976).

221. Stevens, A.A.: Arch. intern. Med. 115, 90 (1970) zitiert nach Norgaard 1971.

222. Stich, M.H., A.I. Swiller, M. Morrison: The grape cell of multiple myeloma. Amer. J. Clin. Path. 25: 601 (1955).

223. Störmer, A., E. Kautzsch: Humorale Reaktionsformen des R.E.S. Med. Klin. 17: 693 (1957).

224. Stoop, J.W. et al.: Monoclonal gammopathy in a child with leukemia. Blood 32: 774 (1968).

225. Streicher, L., H. Sandkühler: Klinische Zytologie. G. Thieme-Verlag Stuttgart, 1953 p. 91.

226. Studer-Wobmann, E., F. Koller: Paraproteinemia, Bence-Jones-Proteinur-a and Amyloidosis. Acta Med. Scand. 179 suppl. 445: 148 (1966).

227. Sullivan, P.W., S.E. Salmon: Cinetics of growth and repression in IgG multiple myeloma. J. Clin. Invest. 51: 1697 (1972).

228. Sun, N.C.J.: Lymphoplasmatic myeloma. Cancer 43: 2268 - (1979).

229. Taguchi, I., M. Kessel: Über Art und Häufigkeit des Nachweises von Paraproteinen bei Inneren Erkrankungen. Proc. Xth Congr. int. Soc. Haemat., Stockholm 1964.

230. Tashjian, A.H., L. Levine, P.L. Munson: Immunochemical identification of parathyroid hormone in non-parathyroid neoplasms associated with hypercalcaemia. 1964, zitiert nach Szymendera, J., Bone mineralmetabolism in cancer. Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag 1970.

231. Tong, E.C.K., S. Rubenfeld: The strontium 85 bone scan in myeloma. Amer. J. Roentgenol. 103: 843 (1968).

232. Tyan, M.L., L.J. Cole: Bone marrow as the major source of potential immunologically competent cells in the adult mouse. Nature 208: 1223 - 1224 (1965).

233. Victor, M.A.: Neuropathology of multiple myeloma. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 21: 73 (1958).

234.a) Videbaeck, A.: unusual cases of osteomyelosclerosis. Acta Med. Scand. 153: 459 (1956).

234.b) Videbaeck, A., A. Drivsholm: Sekundaer paraproteinaemi. Nord. Med. 71: 124 (1964).

235.a) Waldenström, J.: Abnormal Proteins in Myeloma. Advanc. intern. Med. 5: 398 (1952).

235.b) Waldenström, J., F. Paraskevas, J. Heremans: The Incidence and Cytology of different Myelomatypes. Lancet 1:1147 (1961).

235.c) Waldenström, J.: Störungen der Gamma-Globulinsynthese. Med. Klin. 36: 1509 (1962).

235.d) Waldenström, J.: Melphalantherapy in myelomatosis. Brit. J. Med. I: 859 (1964).

235.e) Waldenström, J.: The Occurence of Benigne, Essential Monoclonal (M-Type), Non-macromolecular Hyperglobulinemia and its Differential Diagnosis. Acta Med. Scand. 176: 345 (1964).

235.f) Waldenström, J.: Die Formenkreise des Plasmozytoms. Schweiz. Med. Wochenschr. 100: 727 - 732 (1970).

235.g) Waldenström, J.: Benigne und maligne monoklonale Hypergammaglobulinämie (Gammopathie). Schweiz. Med. Wochenschr. 100: 290 - 296 (1970).

235.h) Waldenström, J.: Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. Grune & Stratton, New York and London (1970).

236. Waldmann, T.A., S. Broder: Suppressor cells in the regulation of the immune rosponse. Prog. Clin. Immunol. 3: 155 - 199 (1977).

237. Wells, G.C.: Primary systematized amyloidosis with macroglossia. Br. J. Dermatol. 64: 169 (1952).

238. Welton, J.S., S. Walker, C. Scharp et al.: Macroglobulinemia with bone destruction. Am. J. Med. 44: 280 - 288 (1968)

239. Wildhack, R.: Zytologie und Eiweiß beim Plasmozytom: Das Vorkommen von Kerneinschlußkörperchen. Blut 18: 157 (1968).

240.a) Williams, R.M.: Multiple Myeloma: Robert Knox Memorial Lecture. J. Fol. Radiol. 97: 517 (1958).

240.b) Williams, R.M.: Light chain disease. An abortive variant of multiple myeloma. Ann. intern. Med. 65: 471 (1966).

240.c) Williams, R.M.: Studies of "benign" serum gammopathies. Amer. J. Med. 257: 275 (1969).

241.a) Wintrobe, M.M., M.V. Buell: Hyperproteinemia associated with multiple Myeloma. Bull. Johns. Hopk. Hosp. 52: 156 (1933).

241.b) Wintrobe, M.M.: Clinical hematology 5the ed. Lea & Fellinger, Philadelphia 1961 p. 1071.

242. Wolf, J.B., B. Worken: Atypical Amyloidosis and bone marrow plasmacytosis in a case of hypersensitivity to sulfonamides. Amer. J. Med. 16: 746 (1954).

243. Woodruff, R.K. et al.: Clinical staging in multiple myeloma. Brit. J. Haematol. 42, 199 (1979).

244.a) Wuhrmann, F., Ch. Wunderly: Die Bluteiweißkörper des Menschen. Verlag Benno & Co., Basel 1957.

244.b) Wuhrmann, F., H.H. Märki: Dysproteinämien und Paraproteinämien. Verlag Schwabe & Co. Basel/ Stuttgart 1963.

245. Yentis, M.A.: Radiologic aspects of myelomatosis. Clin. Radiol. 12: 1 (1961).

246. Zawadski, Z., G. Edwards: Amer. J. Clin. Path. 48 (1967).

247. Zucker-Franklin, D.: Structural features of cells associated with the Paraproteinemias. Sem. Hematol. 1: 165 (1964).

[illegible]

Wir [illegible] [illegible] [illegible]

L E B E N S L A U F

Am 28. Juli 1951 wurde ich als zweites Kind des Metzgermeisters Josef Gierster und seiner Frau Elisabeth, geb. Madl. in Passau geboren. Aufgewachsen bin ich in meinem Elternhaus in Pilsting.

Die dortige Volksschule besuchte ich von 1957 bis 1962. Im Herbst 1962 trat ich an das Humanistische Gymnasium in Straubing über, wo ich nach dem Besuch von neun Klassen 1971 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1971/72 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München zunächst mit dem Studium der Zahnheilkunde. Nach 2 Semestern führte ich meine Ausbildung mit dem Studium der Medizin fort. Nach Bestehen des Physikums im Jahre 1974 legte ich im März 1975 den ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung nach der Approbationsordnung für Ärzte ab. Im März 1977 folgte der zweite Abschnitt, im Oktober 1978 der dritte Abschnitt und im November 1978 erhielt ich die Approbation als Arzt.

Vom März 1979 bis Juli 1980 leistete ich meinen Zivildienst ab. Dabei war ich bis zum Oktober 1979 auf der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Landau/Isar und bis zum Juli 1980 an der Med.-Poliklinik der Universität München als Assistenzarzt tätig. Seit September 1980 arbeite ich als Assistenzarzt am Institut für Anaesthesiologie der Universität München.